



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA

“RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ”

ANTEPROYECTO DE TESIS PARA EL CURSO DE ESPECIALIDAD EN  
PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA

**Asociación entre funcionamiento familiar, psicopatología parental, genes clock y polimorfismos en el gen del transportador de dopamina (DAT1) y la respuesta al tratamiento farmacológico en adolescentes mexicanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)**

**Título corto: Variables clínicas y genéticas predictoras de respuesta al tratamiento farmacológico en adolescentes con TDAH**

TESISTA:

**DRA. DIANA PATRICIA GUÍZAR SÁNCHEZ**

TUTORES:

**Dr. Francisco de la Peña Olvera**

**Dr. Lino Palacios Cruz**

**Tutor Teórico**

**Tutor Metodológico**

**18 Julio 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>AGRADECIMIENTOS:</b> .....	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>1.- ANTECEDENTES</b> .....	<b>6</b>
1.1 Definición.....	6
1.2 Epidemiología.....	9
1.3 Etiopatogenia.....	10
1.4 Sistema dopaminérgico.....	20
1.5 Sistema noradrenérgico.....	23
1.6 Gen clock.....	26
1.7 Curso clínico de la enfermedad.....	29
1.8 Comorbilidad.....	31
1.9 Factores que se relacionan con la respuesta al tratamiento.....	31
1.10 Estudios previos.....	33
<b>2.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>37</b>
<b>3.- JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>37</b>
<b>4.- OBJETIVO</b> .....	<b>39</b>
<b>5.- HIPÓTESIS</b> .....	<b>39</b>
<b>6.- MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>40</b>
6.1 Diseño del estudio.....	40
6.2 Ubicación espacio temporal.....	40
6.3 Población en estudio.....	40
6.4 Sujetos de estudio.....	40
6.5 Criterios de selección.....	40
6.5.1 Criterios de Inclusión.....	40
6.5.2 Criterios de Exclusión.....	41

6.5.3 Criterios de Eliminación.....	41
6.6 Diseño arquitectónico.....	41
6.7 Variables.....	42
6.8 Instrumentos.....	45
<b>7.- PROCEDIMIENTO-----</b>	<b>51</b>
<b>8.- ANALISIS ESTADISTICO-----</b>	<b>54</b>
<b>9.-IMPLICACIONES ÉTICAS-----</b>	<b>54</b>
<b>10.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES-----</b>	<b>55</b>
<b>11.- RESULTADOS-----</b>	<b>56</b>
<b>12.- DISCUSION-----</b>	<b>67</b>
<b>13.- BIBLIOGRAFÍA-----</b>	<b>72</b>
<b>14.-ANEXOS-----</b>	<b>84</b>
14.1 Carta de consentimiento informado para tutor.....	84
14.2 Carta de consentimiento informado para el adolescente.....	90

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer con el presente escrito a todos los que contribuyeron con este trabajo de tesis, en primer lugar con una enorme admiración quiero agradecer al Dr. Lino Palacios y al Dr. Francisco de la Peña, por su gran apoyo, sin el cual seguramente no se habría podido realizar este trabajo, su supervisión constante y todas sus sugerencias, pero más importante, la gran paciencia a lo largo de la realización de este trabajo. Espero algún día llegar a tener aunque se la mitad de las cualidades humanas y laborales.

Quiero también agradecer a todos los que colaboraron con la aplicación y recolección de datos en particular a la Dra. Violeta Perez. También quiero agradecer a mi madre Gladys Sánchez, a la cual le debo todo, no solo la vida sino las enseñanzas de lucha y pasión por el trabajo, y que me brindó un gran apoyo y cariño en todo momento y a quién dedico esta tesis. A mis hermanas Erika y Claudia Guízar por tener paciencia y darme fortaleza en esta difícil tarea. Le agradezco además a mi amado esposo Fernando Chavez, por sus consejos, orientación y cuidados hacia mí.

“When you make the finding yourself – even if you’re the last person on Earth to see the light – you’ll never forget it.”

Carl Sagan

## Resumen

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno con alta prevalencia en niños de edad escolar, que provoca problemas de adaptación social en la adolescencia y en la vida adulta debido a su sintomatología, caracterizada por falta de atención, hiperactividad e impulsividad. Presenta alta heredabilidad. Los medicamentos principales para el tratamiento son los psicoestimulantes, uno de ellos es el metilfenidato, que inhibe la recaptura de dopamina por el bloqueo del transportador de monoaminas DAT1. La asociación entre un polimorfismo VNTR en la región 3'UTR del gen DAT 1 y el TDAH reportada por diversos autores, ha hecho que este gen sea considerado el principal factor de riesgo genético. Asimismo, este polimorfismo ha sido asociado con la respuesta al metilfenidato, principalmente porque se han observado diferentes niveles de la proteína en pacientes con TDAH. Los objetivos del trabajo son determinar los genotipos correspondientes a tres sitios polimórficos del gen DAT1, ubicados en 3'UTR (VNTR) y dos SNPs localizados en el intrón 9 y exón9, la asociación del alelo considerado de alto riesgo para el TDAH y analizar la relación de estos genotipos con la respuesta al tratamiento en pacientes con este diagnóstico.

**Resultados:** Los resultados sugieren que la comorbilidad del TDAH con un trastorno externalizado, un mal funcionamiento familiar, mayores efectos colaterales con el medicamento y psicopatología parental (principalmente trastorno depresivo mayor) predicen una pobre respuesta a metilfenidato.

**Discusión:** Los médicos deben tener una perspectiva total sobre el medio ambiente de los niños y adolescentes; ser conscientes de la presencia de factores predictivos negativos de la respuesta al tratamiento. Además, de resaltar la importancia de la evaluación de los padres mejorar las probabilidades de un mejor pronóstico. La investigación futura debe apuntar a estrategias clínicas alternativas para ayudar a estos niños y sus familias.

**Palabras clave:** Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dopamina, gen DAT1, respuesta a tratamiento, VNTR, funcionamiento familiar, psicopatología parental, genes clock.

## 1.- ANTECEDENTES

### 1.1 Definición

#### *Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)*

El TDAH es un trastorno neurobiológico del desarrollo que afecta el funcionamiento adecuado del niño y adolescentes y que se mantiene hasta la edad adulta.<sup>1</sup>

Es uno de los trastornos más comúnmente diagnosticados en la infancia, definido en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana, cuarta edición revisada (DSM IV-TR), como la presencia persistente de falta de atención, hiperactividad e impulsividad, más frecuente e intensa que en niños de la misma edad y nivel de desarrollo intelectual, que corresponde a una intensidad desadaptativa. Constituye un problema clínico de falta de autocontrol que en el transcurso del desarrollo causa un impacto significativo en las actividades académicas, labores, familiares o sociales de los afectados<sup>2-3</sup>

Fue descrito por primera vez por el médico pediatra George Still en 1992. Sin embargo, su nomenclatura ha cambiado continuamente hasta que se jerarquizó la atención como el síntoma dominante, lo cual sucedió alrededor de los 80`s aunque aún existen muchos desacuerdo<sup>4-5</sup>

#### **Tabla 1.- Criterios Diagnósticos De Acuerdo Al DSM IV TR<sup>6-8</sup>**

A. Existen 1 o 2

1. seis (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante seis meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

## Desatención

- (a) A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades
  - (b) A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas
  - (c) A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente
  - (d) A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones)
  - (e) A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades
  - (f) A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)
  - (g) A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej. juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas)
  - (h) A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes
  - (i) A menudo es descuidado en las actividades diarias
2. seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante seis meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

## Hiperactividad

- (a) A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento
- (b) A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado
- (c) A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud)
- (d) A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio
- (e) A menudo "está en marcha" o suele actuar como si tuviera un motor
- (f) A menudo habla en exceso

## Impulsividad

(g) A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas

(h) A menudo tiene dificultades para guardar turno

(i) A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej. se entromete en conversaciones o juegos)

B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los siete años de edad.

C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa).

D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).

F90.0 Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo combinado (314.01)

Si se satisfacen los Criterios A1 y A2 durante los últimos seis meses

F90.8 Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio del déficit de atención (314.00). Si se satisface el Criterio A1, pero no el Criterio A2 durante los últimos seis meses

F90.0 Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio hiperactivo -impulsivo (314.01). Si se satisface el Criterio A2, pero no el Criterio A1 durante los últimos seis meses

## 1.2 Epidemiología

El TDAH es uno de los motivos más frecuentes por los que los niños son remitidos al pediatra, neuropsiquiatra o al equipo de salud mental debido a que presentan problemas de conducta. De hecho, el TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos (neurobiológicos) del niño y del adolescente más prevalentes<sup>7</sup>.

Las tasas de prevalencia son marcadamente dispares según los criterios diagnósticos empleados, el origen de las muestras (clínicas o poblacionales), la metodología, y las edades y el sexo escogidos. El DSM-IV-TR refiere una prevalencia estimada entre el 3-7% de la población en edad escolar<sup>6-8</sup>. Polansky et. al<sup>9</sup> comunicaron una prevalencia mundial del 5.29%.

La gran variabilidad en la prevalencia se explica por diferencias metodológicas entre los diferentes estudios, sistemas de diagnóstico usados (CIE-10 y DSM-V-TR), y criterios asociados (ej., situacional vs generalizado, grado de disfunción).<sup>9</sup> Los estudios epidemiológicos revelan que es más frecuente en el género masculino, así como en estrato socioeconómico bajo, es menos identificado y tratado en minorías étnicas y la prevalencia tiende a disminuir con la edad. La proporción del trastorno por género es mayor para el género masculino en estudios clínicos en comparación con estudios comunitarios, lo que indica que los individuos de género femenino con TDAH son referidos en menor medida a los centros de salud mental<sup>10</sup>. Sin embargo, pareciera ser que la prevalencia en el género femenino está pobremente representada y tal vez las mujeres pueden exhibir los criterios en una presentación diferente.<sup>9</sup>

Se acepta comúnmente que es un trastorno más frecuente en varones que en mujeres, con rangos que oscilan entre 2,5:1 a 5,6:1<sup>11</sup>. En ambos sexos, el subtipo combinado es el más frecuente, pero en el subtipo inatento parece que hay un mayor porcentaje de chicas, en las que los síntomas de impulsividad e hiperactividad pueden aparecer con menor intensidad. Las diferencias en cuanto al sexo tienen que ver más con las escalas de valoración psicopatológica y/o

conductual, que no incluyen ítems específicos para mujeres, que con una especificidad en función del sexo<sup>12</sup>.

La media de edad de inicio de los síntomas se sitúa entre los 4 y 5 años; los niños presentan impulsividad, hiperactividad, desobediencia y tienen mayor propensión a tener accidentes<sup>13</sup>. El diagnóstico en edad preescolar puede ser más difícil debido a que los síntomas son propios de la edad, siendo la intensidad, la frecuencia y la repercusión sobre el entorno lo que orientaría sobre un TDAH.

### **1.3 Etiopatogenia**

La etiopatogenia del TDAH implica la interrelación de múltiples factores genéticos y ambientales. El TDAH se considera un trastorno heterogéneo con diferentes subtipos resultado de distintas combinaciones de los factores de riesgo que actúan al mismo tiempo.

Se postula que el origen del TDAH está en una disfunción de la corteza prefrontal y de sus conexiones frontoestriadas.

Diversos datos apoyan este modelo etiopatogénico, entre ellos el efecto beneficioso de los estimulantes y los modelos animales que implican las vías dopaminérgicas de gran relevancia en el funcionamiento del lóbulo prefrontal<sup>14</sup>. Estudios volumétricos cerebrales han mostrado desviaciones en el desarrollo de las estructuras corticales en los sujetos con TDAH respecto a los controles. Estos estudios sugieren que el TDAH es un trastorno de la maduración cortical más que una desviación en el desarrollo<sup>15</sup>.

A nivel estructural, en la población pediátrica con TDAH se han encontrado volúmenes significativamente inferiores a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral y regiones conectadas con ésta, como el núcleo caudado, el núcleo pálido, el giro cingulado anterior y el cerebelo<sup>16-17</sup>. Los estudios de neuroimagen funcional, especialmente en adultos, también implican de forma consistente a la corteza prefrontal y al cingulado anterior<sup>18-19</sup>.

Existe evidencia científica de la importancia de los aspectos genéticos en el TDAH. En 20 estudios independientes realizados en gemelos, se ha comprobado que la heredabilidad del TDAH es del 76%<sup>20</sup>. Recientes estudios genómicos muestran la complejidad genética del TDAH, que se ha asociado con marcadores en los cromosomas 4, 5, 6, 8, 11, 16 y 17<sup>20-21</sup>. Faraone et al.<sup>21</sup> han identificado 8 genes que se han investigado en al menos tres trabajos más; 7 de estos genes han mostrado una asociación estadísticamente significativa con el TDAH. Estos genes se relacionan con los receptores DR4, DR5 y el transportador de dopamina (DAT), la enzima dopamina hidroxilasa, el transportador (DBH) y el receptor 1B de la serotonina (HTR1B) y el gen asociado a la proteína sinaptosómica 25 (SNAP25).

La presencia de factores neurobiológicos no genéticos en la génesis del TDAH ha sido referida en distintos estudios: prematuridad, encefalopatía hipóxico-isquémica y bajo peso al nacimiento<sup>22</sup>, consumo de tabaco y alcohol durante la gestación, fundamentalmente<sup>23</sup>. El consumo de otras sustancias como la heroína y la cocaína durante el embarazo también se ha relacionado con el TDAH<sup>24</sup>. La exposición intrauterina a sustancias como el plomo y el cinc también se ha señalado como factor de riesgo para padecer TDAH<sup>25</sup>. Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) moderados y graves en la primera infancia, así como padecer infecciones del sistema nervioso central (SNC) se han relacionado también con un mayor riesgo de TDAH<sup>26</sup>. A estos factores neurobiológicos no genéticos se les denomina, de forma genérica, factores ambientales.

Se han descrito también factores de riesgo psicosocial que influirían en el desarrollo de la capacidad de control emocional y cognitiva. Los problemas en la relación familiar son más frecuentes en familias de niños con TDAH. Esto puede ser una consecuencia o un factor de riesgo por sí solo<sup>27</sup>.

Actualmente, se acepta que es posible la interacción de factores ambientales y genéticos de forma que la presencia de determinados genes afectaría la sensibilidad individual a ciertos factores ambientales<sup>28-29</sup>.

Factores dietéticos como el tipo de alimentación, la utilización de aditivos alimentarios, azúcar y edulcorantes han sido también motivo de polémica sin que por el momento existan estudios concluyentes que los relacionen con el<sup>30</sup>.

Los estudios neuropsicológicos y de neuroimagen funcional han demostrado que los niños y niñas con TDAH presentan una alteración cognitiva en distintos componentes de las funciones ejecutivas<sup>31</sup>. Específicamente, un metanálisis de 83 estudios con más de 6.000 pacientes indica que la población con TDAH presenta alteraciones en distintos componentes de funciones ejecutivas, como la inhibición de respuesta, la vigilancia, la memoria de trabajo y la planificación. Pennington<sup>32</sup> realizó una revisión de los modelos neuropsicológicos explicativos de las disfunciones cognitivas del TDAH, que harían referencia a:

- Un déficit en funciones ejecutivas<sup>33-34</sup>,
- Un déficit motivacional llamado también «aversión al aplazamiento de recompensas»<sup>35</sup>, y
- Por último, el modelo cognitivo-energético de regulación<sup>36</sup>.

No se conoce con exactitud si estos tres modelos cognitivos constituyen circuitos independientes y/o interrelacionados entre sí.

Thomas Brown también desarrolló un modelo sobre las capacidades cognitivas complejas que están afectadas en el TDAH. Además de las funciones ejecutivas, ya mencionadas por Barkley, Brown añade dos aspectos importantes, la motivación y la regulación de las emociones. Brown pone mayor énfasis en estas capacidades cognitivas como base cognitiva del trastorno<sup>37</sup>.

Aunque los estudios en gemelos demuestran que el TDAH es una condición altamente heredable, llegando a tener una heredabilidad estimada de 0.76, la creciente literatura de estudios moleculares y de comportamiento indica que el

desarrollo del TDAH se puede atribuir tanto a factores genéticos como ambientales.<sup>38</sup> Los estudios de genética sugieren que la arquitectura genética del TDAH es bastante compleja. Los meta-análisis recientes apoyan particularmente un papel importante para los genes que codifican para DRD4 (gen receptor de dopamina D4), DRD5 (gen receptor de dopamina D5), SLC6A3 (región no traducida del gen transportador de dopamina), SNAP25 (proteína asociada al sinaptosoma de 25 kDa), SLC6A4 (variante funcional del gen transportador de serotonina) y el HTR1B (gen receptor de serotonina 1B).<sup>10,20,38</sup>

Se han atribuido muchos factores biológicos como contribuyentes al TDAH, incluyendo aditivos para comida, contaminación por plomo, exposición al tabaco y etanol, tabaquismo en la madre durante el embarazo, bajo peso al nacer y adversidad psicosocial. La literatura ha documentado que las complicaciones durante el embarazo y el parto aumentan el riesgo de padecer TDAH. Estas complicaciones incluyen toxemia o eclampsia, pobre estado de salud materno, mayor edad materna, madurez post-fetal, duración prolongada del trabajo de parto, estrés fetal y hemorragia perinatal. Está documentado que la exposición del feto a la nicotina aumenta el riesgo. Otros estudios han identificado variables como la mala relación de pareja, disfunción familiar y clase socioeconómica baja como factores de riesgo para psicopatología y disfunción en los niños.<sup>10,15</sup>

Tanto en los estudios con animales como en humanos se ha puesto en evidencia una disregulación en los sistemas catecolaminérgicos frontoestriatal, frontocerebelar, áreas prefrontales, ganglios basales, córtex temporal y parietal. Sin embargo, los diferentes procedimientos metodológicos utilizados han dado lugar tanto a errores de tipo I como tipo II lo que hace, a veces, difícil la generalización de los resultados.

Aunque se han relacionado algunos cromosomas con el TDAH, como el 5p13, el 14q12 y el 7p11, los últimos metaanálisis han confirmado solamente un locus en el cromosoma 16.

Gen	Autor	Diseño	N estudios	OR	IC 95%	p
<b>DRD4 48bp VNTR</b>						
	Faraone 2001	CC	8	1,9	1,5 - 2,2	<0,001
	Faraone 2001	EF	14	1,4	1,1 - 1,6	0,02
	Maher 2002	EF	13	1,41	1,20 - 1,64	0,00002
	Faraone 2005	EF	NA	1,13	1,03 - 1,24	NA
	Faraone 2005	CC	NA	1,45	1,27 - 1,65	NA
	Li 2006	EF y CC	33	1,34	1,23 - 1,45	2 x 10 <sup>-12</sup>
<b>DAT1 480bp VNTR</b>						
	Purper-Ouakil 2005	NA	13	1,19	0,99 - 1,41	0,21
	Li 2006	EF y CC	23	1,04	0,98 - 1,11	0,20
	Maher 2002	EF	11	1,27	0,99 - 1,62	0,06
	Curran 2005	EF	9	1,15	NA	0,06
	Faraone 2005	EF	NA	1,13	1,11 - 1,59	NA
<b>DRD5 148bp CA(n) marcador microsatélite</b>						
	Li 2006	EF y CC	9	1,34	1,21 - 1,50	8 x 10 <sup>-8</sup>
	Maher 2002	EF	5	1,57	1,25 - 1,96	0,00008
	Lowe 2004	EF	14	1,24	1,12 - 1,38	0,00005
<b>COMT val<sup>158met</sup></b>						
	Cheuk 2006	EF y CC	11	0,99	0,88 - 1,12	0,87
<b>SNAP-25 (T1065G)</b>						
	Faraone 2005	EF	NA	1,19	1,03 - 1,38	NA
<b>5HTR1B (G861C)</b>						
	Faraone 2005	EF	NA	1,44	1,14 - 1,83	NA
<b>DβH</b>						
	Faraone 2005	CC	NA	1,33	1,11 - 1,59	NA
<b>5-HTTLPR</b>						
	Faraone 2005	CC	NA	1,31	1,09 - 1,59	NA
	Kent 2002	EF	3	1,33	1,06 - 1,66	0,01

CC: caso-control; EF: estudios familiares; OD: odds ratio; IC: intervalo de confianza; NA: datos no aportados.  
Tabla tomada de Thapar et al. 2007b.

Charles Bradley fue el primero en observar, en 1937, que la Benzedrina (anfetamina) induce un efecto calmante en niños hiperactivos. Aún se desconoce cómo estas drogas aumentan el estado de alerta, la distracción y la sobreactividad en individuos normales. Muchos estudios han demostrado que los psicoestimulantes ejercen sus efectos a través de la interacción con transportadores plasmáticos de monoaminas de membrana, llamados transportadores de dopamina, serotonina y norepinefrina. En condiciones normales, la función de estos transportadores es la de proveer una rápida eliminación de los neurotransmisores liberados en la hendidura sináptica para permitir que vuelvan a ser liberados otra vez. La inhibición de estos transportadores evita la normal recaptación y supone unos niveles marcadamente elevados de monoaminas en el espacio extracelular.

Teniendo en cuenta la importante implicación de la dopamina en el control de la locomoción, se ha prestado mayor interés en la interacción de ésta con su transportador (DAT). Se cree que el primer mecanismo por el cual los psicoestimulantes son capaces de regular la locomoción es la elevación de los niveles extracelulares de dopamina. Este concepto, al igual que la eficacia terapéutica de los psicoestimuladores en pacientes con desórdenes por hiperactividad y déficit de atención (TDAH), proporciona las bases de la hipótesis

hipodopaminérgica de dicho desorden y sugiere una posible relación entre DAT y TDAH.

Algunos de los intentos para aclarar el papel del sistema dopaminérgico en pacientes con TDAH han fracasado. Se piensa que ello es debido al hecho de que actualmente la mayoría de aproximaciones realizadas en investigación clínica, como el análisis en plasma, orina, líquido cefaloraquídeo, o técnicas de imagen por ordenador, han dado estimaciones erróneas en la mayor parte de áreas motoras del cerebro humano. Por ello, la hipótesis hipodopaminérgica sólo representa un concepto teórico basado en un simple conocimiento del mecanismo de acción de los psicoestimulantes en sujetos normales. La posible relación entre DAT y TDAH continúa siendo de gran interés. Se ha publicado un trabajo sobre el polimorfismo en el gen de DAT y TDAH.

Específicamente fueron Cook y asociados quienes demostraron una asociación entre TDAH y el alelo 480-bp DAT1 (secuencia repetida 48-bp). Más tarde otros investigadores confirmaron estas observaciones en cohortes adicionales de pacientes y concluyeron que el alelo 480bp DAT1 se transmitía preferentemente a los pacientes con TDAH. Más recientemente, se han utilizado cuatro estrategias diferentes de análisis para comprobar dicha asociación entre el gen DAT y TDAH en niños.

Waldman y colaboradores también demostraron anteriormente que el alelo 480-bp era el alelo de "mayor riesgo". Además, la relación entre el alelo DAT1 y TDAH es más fuerte como más grave sea el espectro hiperactivo-impulsivo. Son también de gran interés estudios recientes que han sugerido que la homocigosis en el alelo de repetición 10 del gen del transportador de dopamina se asocia a una pobre respuesta al metilfenidato. Todos estos estudios de Genética Molecular concluyen que los procesos mediados por DAT contribuyen significativamente en la patogénesis de este trastorno.

De todos modos, las consecuencias funcionales de esta asociación permanecen inaclaradas. Se sabe que al estimular la transmisión dopaminérgica en los ganglios basales se produce un incremento de energía, hiperactividad, e incluso euforia.

Muchos estudios farmacológicos con drogas que estimulan o inhiben la transmisión dopaminérgica han demostrado que la hiperactividad es debida a un aumento, y no un descenso, el tono dopaminérgico.

Una demostración adicional del papel fundamental que juega la dopamina en los estados hiperactivos es el desarrollo de unos ratones donde se les ha inducido genéticamente la inactivación del transportador de dopamina. El desarrollo de técnicas de Ingeniería Genética en ratones se está convirtiendo en una herramienta muy útil en Neurociencia para estudiar la función de determinados genes. El típico procedimiento es producir una mutación en un gen en el laboratorio. La mutación produce inactivación del gen. Después se realizan una serie de pasos para volver a introducir el gen, esta vez mutado, en el ratón.

El gen inactivado se microinyecta en células madre del ratón. Estas células crecen rápido y son fáciles de cultivar en el laboratorio. En gametos, la recombinación homóloga es un hecho común que se produce cuando ambas copias (materna y paterna) de un cromosoma determinado se alinean una al lado de otra y se intercambian información genética. De este modo, al igual que otra información genética, el gen inactivado, previamente introducido, también puede intercambiarse con su región homóloga de la otra copia cromosómica.

Las células madre con este reordenamiento específico de cromosomas pueden separarse y hacerlas crecer en cultivos aislados. Esto es posible porque juntamente con el DNA inyectado también se introduce un segundo gen. Este gen codifica para una proteína que confiere a la célula resistencia específica a unos determinados antibióticos. En condiciones normales, las células madre mueren por acción de la neomicina. Estas células que contienen el segundo gen crecen en

presencia de neomicina. Sólo aquellas células que hagan recombinación homóloga serán capaces de sobrevivir en presencia de este antibiótico. Se extrae DNA de alguna de estas células para confirmar que contiene el gen mutado. Entonces estas células se introducen en el útero de la rata. La descendencia de esta rata, llamada generación F1, posee una copia normal y otra inactiva del gen. En la siguiente generación (la descendencia de la generación F1), una cuarta parte de los ratones tendrán las dos copias inactivadas del gen (serán recesivos).

De este modo se han obtenido ratones modificados genéticamente que carecen del gen que codifica para el transportador de dopamina (ratones DAT-KO). Estos ratones muestran una marcada hiperactividad. Esto es debido a un incremento 5 veces superior al normal en los niveles de dopamina del núcleo estriado, el área motora más importante del cerebro. Es importante mencionar que estos ratones se comportan prácticamente igual que los ratones normales cuando se encuentran en su ambiente habitual, pero se vuelven mucho más activos cuando se encuentran en ambientes nuevos. Es importante tener en cuenta que al cambiar el ambiente no se producen incrementos significantes en los niveles de dopamina, lo que sugiere que estos cambios en el comportamiento de los ratones no sólo dependen del sistema dopaminérgico. Estos ratones también muestran alteraciones cognitivas cuando se les pone en un laberinto con ocho caminos radiales y se espere a que lleguen a la salida (es una prueba que evalúa la función cognitiva espacial de los roedores).

Especialmente son los ratones mutados los que cometen errores más perseverantes, sugiriendo que es debido a que tienen un comportamiento inhibitorio más pobre.

Una pregunta obvia que se plantea es saber si las drogas más utilizadas en el tratamiento de los trastornos de atención también tienen efecto sobre estos ratones.

La administración de metilfenidato o cocaína calma estos ratones hiperactivos; de modo que responden de forma similar a cómo los hacen los niños con TDAH cuando se les administran psicoestimulantes. Contrariamente, los ratones normales se vuelven hiperactivos cuando se les administran dichos fármacos.

En los ratones normales se elevan significativamente los niveles cerebrales de dopamina cuando se les inyecta metilfenidato, bloqueante del transportador de dopamina. Sin embargo los ratones mutados no muestran ningún cambio. Este hecho sugieren que los psicoestimulantes no afectan el sistema dopaminérgico en los ratones mutados, y que los efectos calmantes que producen son probablemente porque también modulan otros neurotransmisores, a parte de la dopamina.

Para demostrar dicha hipótesis se utilizó un inhibidor selectivo del transportador de la norepinefrina, nisoxtina. Pero no tuvo ningún efecto sobre la hiperactividad de los ratones mutados, demostrando que la norepinefrina no intervenía en el mecanismo de acción de los psicoestimulantes. Por el contrario, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, fluoxetina, produjo una marcada reducción en la hiperactividad de estos ratones, al igual que otras drogas que actúan directamente estimulando los receptores de serotonina o elevando los niveles cerebrales de serotonina (triptófano y 5- hidroxitriptófano, precursores serotoninérgicos). Estos resultados sugieren que la hiperactividad inducida por elevados niveles de dopamina puede ser modulada estimulando el tono serotoninérgico. Así, los psicoestimulantes probablemente modulan el comportamiento de los ratones mutantes estimulando los efectos calmantes de la serotonina, en lugar de actuar directamente sobre la recaptación de dopamina, porque el DAT que poseen es afuncional.

Aunque este no sea el primer estudio que implica la serotonina en la regulación del impulso y en el control de la inhibición que se produce en un estado

de hiperactividad inducido por estímulos externos, muchos investigadores siguieron y siguen suponiendo que la principal acción de los psicoestimulantes, tales como la Ritalina, es a través del sistema dopaminérgico. Sin embargo, han fracasado todos los intentos para demostrar los efectos calmantes de los psicoestimulantes únicamente mediante la teoría dopaminérgica. Sugerimos que, al menos en estos ratones, la interacción entre los psicoestimulantes y los transportadores serotoninérgicos estimularon un tono serotoninérgico suficiente para provocar una inhibición significativa en su comportamiento.

Sin embargo, en la clínica existen pocos informes que apoyan el beneficio de los fármacos serotoninérgicos en los pacientes con TDAH. Es bien conocido que los inhibidores convencionales de la recaptación de serotonina tienen un uso limitado en clínica y además poseen como efecto secundario la estimulación. Al mismo tiempo, publicaciones recientes han demostrado un cierto beneficio terapéutico con el uso de Venlafaxina y Bupiriona. De todos modos, el uso de estas drogas junto con el tratamiento psicoestimulante sólo ha sido ser beneficioso en un cierto grupo reducido de pacientes con TDAH. Los nuevos estudios controlados clínicamente se encargarán de probar la hipótesis formulada en el estudio experimental con ratones. Es importante tener en cuenta que la serotonina puede realizar un conjunto complejo de acciones diversas sobre los comportamientos locomotores. Se sabe que existen más de 14 tipos de receptores serotoninérgicos diferentes con acciones que pueden llegar a ser antagonistas entre ellas mismas, sobre todo sobre la locomoción. Otro objetivo para los nuevos estudios es averiguar cuáles de estos tipos y subtipos de receptores son los que verdaderamente causan los efectos calmantes de los psicoestimulantes.

Estos ratones con el gen que codifica para el transportador de dopamina inhibido muestran importantes características de los desórdenes de hiperactividad y déficit de atención. Estas incluyen hiperactividad, alteraciones cognitivas y sensibilidad a psicoestimulantes. Un fenotipo similar, pero no tan pronunciado, es el propio de ratones que tienen reducida, en un 80% al menos, la expresión del

gen DAT. En contraste, ratones que presentan una expresión del gen DAT superior a lo normal muestran hipoactividad, especialmente en ambientes nuevos. Así, estos estudios genéticos en animales de experimentación sugieren que TDAH representa probablemente una condición hiperdopaminérgica donde los efectos calmantes de los psicoestimulantes no son mediados por el gen DAT únicamente.

En conclusión, estos estudios sugieren que ciertos defectos genéticos en el gen que codifica para el transportador de dopamina contribuye sobre algunas de las formas de TDAH en humana. Es importante enfatizar que probablemente TDAH sea un conjunto heterogéneo de desórdenes con diferentes defectos genéticos y bioquímicos pero con síntomas clínicos similares. Las alteraciones en la regulación del sistema dopaminérgico tal vez también se puedan inducir a través de otras mutaciones, además de la observada en los ratones DAT-OK. Además, alteraciones en otras vías neurotransmisoras también pueden ser responsables de comportamientos parecidos a los desórdenes de hiperactividad y déficit de atención.

#### **1.4 Sistema dopaminérgico.**

##### **A) Receptores de la dopamina.**

Como informamos anteriormente, el buen resultado del metilfenidato, este sistema es el más estudiado. Sin embargo, las investigaciones realizadas hasta la fecha sobre variantes individuales, presentan un efecto pequeño, alcanzando con dificultad una Odds Ratio (OR) de 1,3.

##### **1. Gen del receptor de la dopamina D4 (DRD4).**

Podemos afirmar que se trata del gen sobre el que más estudios se han realizado. Más de 30 metaanálisis han encontrado un incremento del riesgo para el TDAH en el alelo DRD4 de 7 repeticiones (DRD4-7r), aunque este incremento de riesgo es moderado. (OR: 1,34).

Funcionalmente, parece que este alelo altera la codificación del receptor dopaminérgico volviéndolo menos sensible a la dopamina. Las investigaciones

que han relacionado el DRD4-7r con correlatos neurocognitivos han dado resultados contradictorios. A pesar de que se ha querido relacionar con la capacidad atencional más que con la hiperactividad y la impulsividad, no ha sido posible confirmarlo de forma consistente. Se cree que el alelo 7r estaría más relacionado con aspectos conductuales que con los déficits cognitivos. También se ha relacionado con la estructura neuroanatómica, habiéndose asociado a un menor volumen del córtex prefrontal superior, el córtex cerebeloso, el área orbitofrontal y prefrontal inferior y de la parte posterior del córtex parietal.

Los portadores del alelo 7r y de estas anomalías estructurales presentarían un peor pronóstico y la presencia comórbida de trastornos de conducta.

También se han realizado investigaciones sobre la interacción gen x gen, centrándose fundamentalmente en la interacción DRD4-7r y el alelo DAT1 de 10 repeticiones. Se ha demostrado que la presencia de la heterocigocidad DRD4-7r y el DAT1-10r es más frecuente en niños con TDAH cuando se han comparado con familiares sanos. También se ha relacionado la presencia de esta interacción con un coeficiente intelectual bajo. Sin embargo, la mayoría de los investigadores opinan que las interacciones gen x gen no son concluyentes y necesitan de más investigaciones.

## 2. *Otros receptores de la dopamina.*

Los resultados han sido variables. Se han estudiado:

- DRD5.
- DRD1: que modularía la memoria de trabajo y la capacidad atencional.
- El polimorfismo del nucleótido simple (SNPs) en el DRD1 y la edad de presentación.
- Dos polimorfismos de la región 5' no traducida y un marcador de la región 3' no traducida se han relacionado con el riesgo para el TDAH.
- El DRD2 y el DRD3.

## **B) Gen transportador de la dopamina (DAT1/SLC6A3).**

El gen transportador de la dopamina se expresa en el estriado y el núcleo accumbens, siendo los alelos más frecuentes del gen DAT1 el de 9 repeticiones (440bp), 23,4%, y el de 10 repeticiones (480bp), el 71,9%. Es muy probable que el alelo 10r esté relacionado con el incremento de la expresión del gen transportador de la dopamina en el mesolímbico.

Aunque la mayoría de las investigaciones van en la línea de relacionar el DAT1 con la presentación del TDAH, también hay algunas investigaciones que presentan conclusiones negativas al respecto. Estas contradicciones en los resultados han servido para poner en evidencia algunos aspectos interesantes:

- Se han encontrado diferencias inter-étnicas en la asociación DAT1 y TDAH. En este sentido, parece que existe una asociación fuerte entre los europeos y débil entre los asiáticos, siendo más frecuente el alelo 10r entre los europeos y el 9r entre los asiáticos.
- Parece que el DAT-10r sólo incrementaría el riesgo en presencia de otras variantes genéticas funcionales. En esta línea se ha publicado algún trabajo en donde dice que el incremento de riesgo estaría relacionado con la presencia simultánea del DAT1-10r y el alelo DAT1-6r, mientras que para otros investigadores sería el haplotipo 9-6 más que el 10-6 el que relacionaría con el TDAH.
- Para otros, sólo existiría asociación entre el TDAH y el DAT1 en presencia de trastornos de conducta.

Teniendo en cuenta los resultados tan contradictorios existentes en la literatura científica, hoy se insiste en la necesidad de continuar investigando con una metodología en donde se contemplen la utilización de grandes bases de datos que contemplen variables como la raza, cambios clínicos relacionados con la edad, las diferencias entre sexos, las interacciones G x A, G x G y la influencia de la comorbilidad.

Aunque estamos aún en el inicio, contrariamente a lo que se dice por algunos, estos resultados genéticos están dando lugar a una nueva disciplina: la Farmacogenómica consistente en la aplicación de la genética a la respuesta

individual a los fármacos. En este sentido, algún investigador ha relacionado la respuesta a los psicoestimulantes en función de si son portadores del alelo DAT1-10r o 9r.

### **Otros genes dopaminérgicos.**

Se han relacionado con el TDAH:

- La dopamina descarboxilasa (DDC): Hay trabajos que afirman la relación y otros no la han confirmado.
- El polimorfismo TaqI del gen de la dopamina betahidroxilasa (DBH), en concreto el alelo A2, en unos pacientes y el A1 en otros.
- El polimorfismo Val/Met del gen de la catecol – O – metiltransferasa (COMT) del codon 153.
- El gen de la MAO – A y la MAO – B lo que nos aclararía el por qué se indicaron los inhibidores de la MAO en el TDAH.

### **1.5 Sistema noradrenérgico.**

Teniendo en cuenta la acción terapéutica en el TDAH de algunos noradrenérgicos en el TDAH y la participación de la noradrenalina en la memoria de trabajo y en los mecanismos atencionales y otras funciones ejecutivas, se ha relacionado este sistema con la patogénesis del TDAH.

Así, se han investigado y relacionado los genes que codifican al transportador de la noradrenalina (NET1/SLC6A2) y a los receptores alfa 2A y 2C (ADRA2A y ADRA2C).

También parece que están relacionados los genes para los receptores alfa 1-A y 1B codificados por el ADRA1 A y ADRA 2B, así como los receptores beta 1 y 2 (ADRB 1 y ADRB 2). Sin embargo los resultados positivos son tan numerosos como aquellos que no han encontrado relación.

Posteriormente, se ha sugerido, a raíz de otras investigaciones, que algunas variaciones en el transportador de la noradrenalina podrían expresarse en presencia de algunas variantes del gen que codifica a la COMT y, de otra parte, se

han encontrado variantes en la NET1/SLC6A2 asociadas fuertemente con el TDAH.

Por último, se ha encontrado variantes del gen del receptor adrenérgico alfa 2A (ADRA2A) cuya acción se manifiesta fundamentalmente sobre los síntomas de hiperactividad e impulsividad.

En conclusión, el sistema noradrenérgico es un campo en pleno desarrollo que necesita de más investigaciones.

### **A) Gen codificador del transportador de la serotonina.**

Teniendo en cuenta lo que conocemos sobre el rol que desempeña la serotonina en la impulsividad y el control de impulsos, se han establecido algunas líneas de investigación con la finalidad de establecer algún tipo de relación entre este neurotransmisor y el TDAH.

Los genes que más se han estudiado han sido los que codifican al transportador de la serotonina, 5HTT/SLC6A4, a los receptores 1B y 2A (HTR1B y HTR2A), al de la dopamina descarboxilasa (DDC) y al de la triptófano hidroxilasa (TPH2).

Uno de los metaanálisis sostiene existe una asociación entre un gen 44 bases-pares inserción/delección (5-HTTLPR) situado en la región promotora del transportador de la serotonina (5-HTT/SLC6A4). Esta inserción/delección originaría alelos cortos y largos que codifican un transportador funcionalmente más activo y que sería el que detrás de la patogénesis del TDAH (OR: 1,3). Como sucede con otros hallazgos, aquí también nos encontramos con investigaciones que han podido confirmarlo y otras que no.

No obstante, también se ha encontrado que el 5-HTTLPR estaría presente sólo cuando se aparee con el polimorfismo intron-2 (Stin2) y sería este polimorfismo el que produce la asociación con el TDAH.

### **B) Gen del receptor de la serotonina.**

Los más estudiados han sido: El gen HTR1B y el HTR2A.

Independiente mente de los genes referidos al transportador y al receptor de la serotonina, se han estudiado otros como el gen triptófano hidroxilasa 2 (TPH2) y el DDC que media en la transformación del 5-hidroxitriptófano a serotonina.

**Table 1** Meta-analytic results for associations between candidate gene polymorphisms and childhood ADHD

Gene	Location	Polymorphism	Risk allele	# Studies (TDT/CC or HHRR)	Meta-analysis model (fixed/random)	Results		Q statistic	
						OR (95% CI)	$\chi^2$ (P value)	$\chi^2$ (P value)	$I^2$
<i>DAT1</i>	3'UTR	VNTR	10 repeat	34 (15/19)	Random	1.12 (1.00–1.27)	3.66 (0.028)	92.97 (<0.000001)	65
	Intron 8	VNTR	3 repeat	5 (4/1)	Random	1.25 (0.98–1.58)	3.35 (0.034)	11.22 (0.012)	64
	Exon 8	rs6347	Unknown	6 (3/3)	Random	1.08 (0.94–1.22)	1.21 (0.272)*	5.81 (0.325)	14
	3'UTR	rs27072	'G' allele	7 (5/2)	Random	1.20 (1.04–1.38)	6.32 (0.006)	8.29 (0.217)	28
<i>DRD4</i>	Intron 13	rs40184	'G' allele	4 (2/2)	Random	1.06 (0.90–1.24)	0.46 (0.249)	5.47 (0.141)	45
	Exon 3	VNTR	7-repeat	26 (10/16)	Random	1.33 (1.15–1.54)	14.51 (0.00007)	54.32 (0.0006)	54
	Promoter	In/Del	Unknown	8 (6/2)	Random	1.05 (0.86–1.31)	0.29 (0.590)*	15.16 (0.033)	54
<i>DRD2</i>	Promoter	rs1800955	'T' allele	5 (3/2)	Fixed	1.21 (1.04–1.41)	6.01 (0.007)	3.54 (0.472)	0
	3' Flank	TaqI	Unknown	6 (3/3)	Random	1.65 (0.89–3.06)	2.56 (0.110)*	55.01 (<0.000001)	91
<i>DRD5</i>	5' Flank	Dinucleotide repeat	148-bp allele	9 (6/3)	Random	1.23 (1.06–1.43)	7.73 (0.0027)	14.80 (0.063)	46
<i>DRD3</i>	Exon 1	rs6280	Unknown	6 (4/2)	Fixed	1.07 (0.95–1.21)	1.23 (0.268)*	1.12 (0.952)	0
<i>COMT</i>	Exon 4	rs4680	Val allele	16 (8/8)	Random	0.99 (0.91–1.08)	0.04 (0.575)	17.55 (0.287)	15
<i>DBH</i>	Intron 5	TaqI (rs2519152)	'A2' allele	6 (1/5)	Random	1.12 (0.80–1.55)	0.43 (0.206)	17.54 (0.004)	71
	5' Flank	rs1611115	Unknown	4 (1/3)	Random	1.05 (0.83–1.33)	0.16 (0.692)*	4.77 (0.189)	37
<i>SLC6A2</i>	Exon 2	rs1108580	'A' allele	5 (1/4)	Random	1.09 (0.93–1.28)	1.12 (0.145)	5.04 (0.284)	20
	Exon 9	rs5569	Unknown	5 (3/2)	Fixed	1.06 (0.95–1.18)	1.17 (0.279)*	0.27 (0.992)	0
<i>ADRA2A</i>	Intron 13	rs2242447	Unknown	4 (2/2)	Random	1.04 (0.91–1.19)	0.29 (0.589)*	3.51 (0.319)	14
	5' Flank	rs1800544	'G' allele	11 (5/6)	Random	0.99 (0.89–1.11)	0.01 (0.542)	12.20 (0.272)	18
<i>ADRA2A</i>	5'UTR	rs1800545	Unknown	4 (3/1)	Fixed	0.99 (0.81–1.21)	0.01 (0.914)*	1.55 (0.670)	0
	3'UTR	rs553668	'T' allele	4 (3/1)	Random	0.94 (0.66–1.34)	0.12 (0.638)	8.09 (0.044)	63
<i>SHTT</i>	Promoter	<i>SHTTLPR</i>	Long allele	19 (10/9)	Random	1.17 (1.02–1.33)	5.40 (0.010)	52.80 (0.00003)	66
	Intron 2	STin2	10-repeat	9 (2/7)	Fixed	1.01 (0.92–1.10)	0.03 (0.428)	4.08 (0.850)	0
<i>HTR1B</i>	3' UTR	rs3813034	'T' allele	5 (2/3)	Random	1.05 (0.87–1.26)	0.26 (0.304)	5.71 (0.222)	30
	Exon 1	rs6296	'G' allele	9 (4/5)	Fixed	1.11 (1.02–1.20)	5.45 (0.010)	7.92 (0.441)	0
<i>HTR2A</i>	Exon 3	rs6314	'T' allele	6 (2/4)	Random	1.05 (0.82–1.34)	0.16 (0.343)	8.71 (0.121)	42
	Exon 1	rs6313	Unknown	6 (3/3)	Fixed	0.96 (0.86–1.06)	0.77 (0.379)*	3.36 (0.644)	0
<i>TPH1</i>	5' Flank	rs6311	Unknown	6 (2/4)	Fixed	1.04 (0.94–1.14)	0.57 (0.449)*	2.97 (0.705)	0
	Intron 6	rs1800532	Unknown	4 (2/2)	Random	0.97 (0.83–1.12)	0.19 (0.662)*	5.10 (0.164)	41
<i>TPH2</i>	Intron 5	rs1843809	'T' allele	4 (4/0)	Random	1.15 (0.73–1.82)	0.35 (0.276)	19.46 (0.0002)	84
	Intron 5	rs1386493	'T' allele	4 (4/0)	Random	1.04 (0.77–1.40)	0.06 (0.400)	9.76 (0.021)	69
<i>MAOA</i>	Promoter	VNTR	Hi-activity alleles	6 (3/3)	Random	1.02 (0.72–1.43)	0.01 (0.464)	15.28 (0.009)	67
<i>CHRNA4</i>	Exon 2	rs2273506	'T' allele	4 (2/2)	Fixed	1.19 (0.92–1.54)	1.82 (0.089)	2.34 (0.504)	0
	Intron 2	rs6090384	'T' allele	4 (2/2)	Random	1.28 (0.89–1.84)	1.76 (0.093)	3.91 (0.271)	23
<i>SNAP25</i>	Intron 4	rs362987	'A' allele	5 (4/1)	Random	1.00 (0.84–1.18)	0.00 (0.488)	7.80 (0.099)	49
	Intron 6	rs363006	'G' allele	7 (5/2)	Random	0.99 (0.86–1.15)	0.01 (0.547)	6.94 (0.326)	14
	3' UTR	rs3746544	Unknown	7 (4/3)	Fixed	1.15 (1.01–1.31)	4.71 (0.030)*	2.69 (0.847)	0
<i>BDNF</i>	3' UTR	rs1051312	'T' allele	6 (4/2)	Random	1.06 (0.86–1.31)	0.30 (0.298)	9.70 (0.084)	48
	Promoter	rs6265	'G' allele	8 (4/4)	Fixed	1.01 (0.91–1.12)	0.02 (0.406)	6.31 (0.504)	0

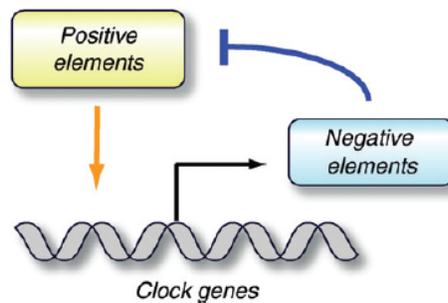
Bold text indicates significant result at  $P < 0.05$ . Italics indicate a trend towards significance at  $P < 0.10$ . All reported  $P$  values are one-tailed unless followed by an \* indicating that it is two-tailed.  $I^2$  describes the proportion of total variation in study effect sizes due to heterogeneity

## 1.6 Gen clock

Cualquiera de un número de genes que interactúan entre sí para constituir un bucle de retroalimentación de auto-regulación, en la que su ciclo de activación y represión toma alrededor de un día.

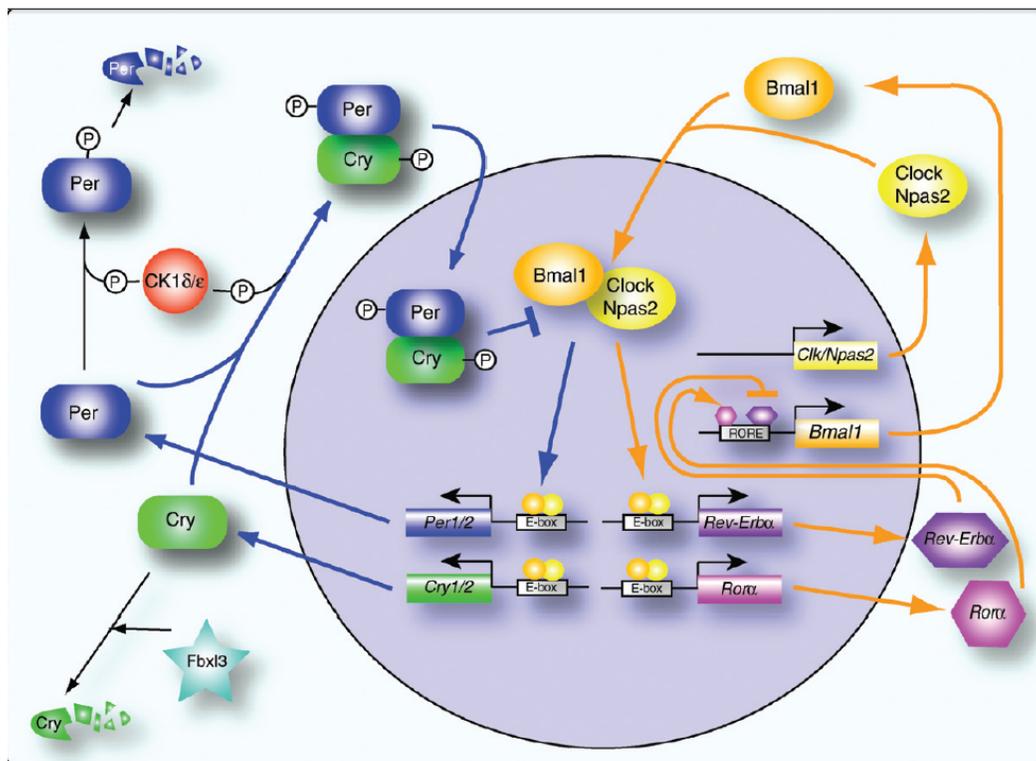
### *Características*

Genes de reloj son los componentes del reloj circadiano comparables a los engranajes de un reloj mecánico. Ellos interactúan unos con otros de manera intrincada en la generación de oscilaciones de la expresión génica. El principio subyacente de los relojes circadianos es la activación sucesiva en forma de un ciclo: la activación inicial de un gen está regulada por el último en la secuencia, lo que representa una reacción de auto-regulación para el que un ciclo dura aproximadamente 24 h.



En los mamíferos, el mecanismo del reloj circadiano se hace por dos bucles entrelazados, (naranja y líneas azules). En el primer bucle (líneas azules), dos activadores transcripcionales Bmal1 (cerebro y músculo como ARNT- Reloj proteína 1) y  $\Delta$  (o Npas2 en el tejido neuronal) forman heterodímeros en el citoplasma y entran en el núcleo donde se unen a  $\Delta$  E-box secuencias en los promotores del Período  $\Delta$  (Per1, 2) y criptocromo  $\Delta$  (Cry1, 2) los genes que contribuyen a la activación de su expresión. En las diversas combinaciones citoplasma Per y proteínas Cry interactúan unos con otros, introduciendo el núcleo e inhibiendo la actividad de Bmal1/Clock o Bmal1/Npas2 complejos. Per y genes Cry apagan su propia transcripción. Un segundo bucle regula la expresión del gen Bmal1 (líneas de color naranja). En el núcleo Bmal1/Clock o Bmal1/Npas2

heterodímeros se unen a cajas E presentes en los promotores de genes que codifican la retinoico relacionados con el ácido receptores nucleares huérfanos ▶ Rev-erba y ▶ Rora, que compiten por el elemento ROR (RORE) en el promotor Bmal1. Rora activa Bmal1 expresión, mientras Rev-erba lo reprime. Como consecuencia oscilaciones de Bmal1 y Rora / Rev erba-están fuera de fase. Si la activación gana más de expresión de proteínas Bmal1 se produce y que forma heterodímeros en el citoplasma con el reloj o Npas2 dependiendo del tejido. Estos heterodímeros entran en el núcleo e inician el siguiente ciclo de activación de los genes de ambos bucles.



Otro gen relacionado con el TDAH es el gen CLOCK, que regula el mecanismo del ritmo o reloj circadiano. En un primer trabajo llevado a cabo en adultos con el trastorno, mediante un estudio de asociación de 143 casos y 143 controles se ha observado una asociación significativa con el polimorfismo rs 1801260 de tipo SNP (Kissling et al. 2008). Ser portador de uno o dos alelos T se asoció con el número de síntomas del TDAH en la edad adulta y en menor

intensidad con los de la infancia. Esta asociación es relevante ya que entre un 70 y 80% de pacientes adultos con TDAH muestran trastornos del sueño<sup>39</sup>

### **1.7 Curso clínico de la enfermedad**

La evaluación de los cambios evolutivos en la sintomatología del TDAH se ha complicado de forma mayúscula por los cambios en los sistemas diagnósticos, de modo que los estudios previos a 1994 y muchos publicados posteriormente están basados a menudo en el modelo unitario del DSM-III-R. Barkley<sup>33</sup> resumió la evidencia de que los síntomas de hiperactividad-impulsividad aparecen más temprano (a los 3-4 años de edad), la inatención es evidente más tarde, al tiempo de iniciar la escolaridad (a los 5-7 años), y los problemas asociados a la inatención más tarde aún. De hecho, el tipo predominantemente hiperactivo se diagnostica más fácilmente en niños menores y el tipo con predominio de inatención más tarde, a medida que el TDAH evoluciona. Los síntomas de hiperactividad-impulsividad declinan más durante la infancia de lo que lo hacen los de inatención<sup>40-42</sup>. Esta disminución de los síntomas de hiperactividad-impulsividad no es la consecuencia del tratamiento, sino que es posible que sea evolutiva<sup>41</sup>. La inatención también podría disminuir en intensidad, y la duración de la atención se incrementará con la edad, pero tiende a estar por debajo de la de las personas no afectadas, del nivel que se espera a su edad y del que se necesita para las demandas de la vida diaria<sup>43</sup>.

El mejor resumen de la perspectiva evolutiva del TDAH es que no existe un único pronóstico. Hetchman<sup>44</sup> resumió los resultados identificando tres grupos en la edad adulta:

1) aquellos cuyo funcionamiento es tan bueno como el de aquellos sin historia infantil de TDAH, 2) aquellos con psicopatología importante, y 3) el grupo más grande, aquellos que tienen algunas dificultades con la concentración, el control de impulsos y el funcionamiento social. Los porcentajes informados varían ampliamente entre los diferentes estudios.

Hetchman<sup>44</sup> analizó muchos de los asuntos metodológicos relevantes, y uno clave es la forma en que han sido identificados los adultos (por sus propios hijos, mediante estudios de seguimiento basados en su propio comportamiento en la infancia, por autoderivación, mediante ensayos clínicos, etc.).

El riesgo de desadaptación posterior también afecta a los niños que no han sido derivados a la clínica y a los no tratados en absoluto. Los estudios longitudinales de población<sup>45-46</sup> han mostrado que los comportamientos hiperactivos impulsivos son un riesgo para varios tipos de disfunciones del adolescente. Se ha informado que la falta de amigos, de trabajo y de actividades de ocio constructivas es prominente y afecta la calidad de vida. Niveles variados de hiperactividad e impulsividad también hacen que los niños desarrollen con mayor probabilidad una evolución antisocial y también aumenta la probabilidad de presentar trastornos de la personalidad, o abuso de sustancias en la adolescencia tardía y en la edad adulta<sup>43</sup>.

En el estudio de Milwaukee, Barkley et al.<sup>47</sup> encontraron que en adultos jóvenes (media de edad de 20 años) el 42% de los pacientes continuaban cumpliendo criterios DSM-III-R para TDAH, basados en la entrevista con los padres. Lambert<sup>48</sup> informó que los niños hiperactivos tenían resultados educativos significativamente inferiores y más trastornos de conducta que sus pares de la misma edad. Lie<sup>49</sup> informó que la criminalidad estaba relacionada con problemas escolares y de conducta en la infancia más que con el TDAH per se, con un rol mayor para el trastorno de conducta comórbido en el pronóstico final.

Los estudios de comorbilidad psiquiátrica en adultos con TDAH de Biederman et al.<sup>50</sup> hallaron depresión mayor, trastorno bipolar, trastornos de ansiedad y de personalidad. También informaron de tasas altas de trastorno antisocial y por abuso de sustancias, así como puntuaciones más bajas en el cociente intelectual (CI) total, vocabulario y lectura.

Aunque los síntomas del TDAH persisten en la mayoría de los casos, es importante recordar que muchos jóvenes con TDAH tendrán una buena adaptación en la edad adulta y estarán libres de problemas mentales. Probablemente, el pronóstico será mejor cuando predomina la inatención más que la hiperactividad-impulsividad, no se desarrolla conducta antisocial, y las relaciones con los familiares y con otros niños son adecuadas. Es necesario realizar más estudios sobre la evolución del TDAH en niños y adolescentes hacia la edad adulta, que deberían incluir el pronóstico a largo plazo junto a los posibles beneficios (y riesgos) del diagnóstico y tratamiento precoz<sup>43</sup>.

## 1.8 Comorbilidad

El TDAH muestra una alta comorbilidad tanto con trastornos internalizados (13-51%) como trastornos externalizados (43-93%). Este hallazgo sugiere que el TDAH “puro” es la excepción más que la regla. El TDAH tiene mayor comorbilidad con trastornos externalizados (~50% en estudios epidemiológicos) como el Trastorno Negativista Desafiante (TND) y el Trastorno Disocial (TD), aunque la comorbilidad con ansiedad y depresión también son considerables, con índices de comorbilidad promedio de 25% en estudios epidemiológicos.<sup>51,52</sup>

Los estudios que han examinado la comorbilidad como predictor han encontrado poca evidencia de que la comorbilidad impide la respuesta al tratamiento. En contraste con análisis previos, en el Estudio Multimodal para el Tratamiento de niños con TDAH (MTA study, por sus siglas en inglés) la ansiedad comórbida no se encontró como moderador de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, nuevos hallazgos han encontrado que los síntomas depresivos parentales y la severidad del TDAH moderan los índices de respuesta “excelente”. Además de los efectos a corto plazo, los efectos de la comorbilidad (TND/TD sin ansiedad; ansiedad sin TND/TD; TND/TD y ansiedad) a largo plazo (2 años postratamiento) no es moderadora sino predictora de pobre respuesta al tratamiento.<sup>52-53</sup> Otros estudios indican que los padres de niños con TDAH “puro”

pueden ser diferentes de aquellos con comorbilidad (principalmente con el TND). Específicamente, tienden a ser menos responsables, más sobrerreactivos y hostiles hacia los hijos. Los niños con niveles altos de conductas negativistas y desafiantes pueden tener mayor riesgo de maltrato parental y empeoramiento del comportamiento maladaptativo, así como disciplina materna inefectiva.<sup>54-55</sup>

## **1.9 Factores que se relacionan con la respuesta al tratamiento**

### Edad

En general, se puede afirmar que en muchos sujetos el exceso de actividad motora se reduce significativamente a medida que avanza la adolescencia, mientras que la impulsividad y la inatención tienden a mantenerse<sup>41</sup>. Los estudios longitudinales arrojan tasas de prevalencia dispares en cuanto a la persistencia de los síntomas del TDAH en la adolescencia y en la edad adulta, debido a las diferencias metodológicas en los criterios de inclusión y en los instrumentos empleados para la medición de los síntomas. En términos generales, podemos afirmar que los síntomas del TDAH persisten en la adolescencia en casi el 80% de las personas afectadas, cumpliendo plenamente criterios de trastorno alrededor de un tercio de los pacientes<sup>50-56</sup>. En la edad adulta, entre el 30% y el 65% de los pacientes presentarán el trastorno o mantendrán síntomas clínicamente significativos<sup>50-57</sup>.

### Género

Se dispone únicamente de un estudio prospectivo sobre el pronóstico del TDAH en función del género. Se comparó una cohorte de 17 chicas con TDAH con una cohorte de 24 chicos con TDAH y 24 chicos control<sup>56</sup>. Los resultados indicaron peores puntuaciones en medidas académicas, conductuales y de funcionamiento social en las chicas en comparación con los chicos. En cambio, en la edad adulta aquéllas mostraban unos resultados mejores que éstos, especialmente en cuanto a prevalencia de personalidad antisocial y abuso de sustancias<sup>50</sup>. Estos resultados hay que tomarlos con cautela, dado el tamaño de la muestra estudiada.

### Nivel cognitivo

Loney et al.<sup>58</sup> hallaron que el CI era un factor predictor de trastorno de la personalidad antisocial y del abuso de alcohol. Weiss y Hechtman<sup>57</sup> indicaron que el nivel cognitivo en la infancia, en conjunción con otros factores, es un factor predictor del pronóstico del TDAH en la edad adulta.

### Subtipo de TDAH

Según varios autores, son factores de mal pronóstico del TDAH que los síntomas sean graves o predominantemente hiperactivo-impulsivos<sup>45,59,60</sup>.

### Psicopatología de los padres

En el estudio de Biederman<sup>50</sup> los pacientes con TDAH con padres con trastorno de la personalidad antisocial tenían más ansiedad, trastorno depresivo mayor, conducta antisocial y agresividad en el seguimiento.

La psicopatología de los padres, en especial los antecedentes familiares de TDAH, se asocian a un riesgo incrementado de problemas psiquiátricos y emocionales de los niños en la adolescencia<sup>50,61-63</sup>. Las familias con antecedentes de TDAH con problemas de conducta comórbidos, conducta antisocial y dependencia y abuso de sustancias también se asocian a peor pronóstico en los niños con TDAH en la adolescencia.

### Relación padres-hijos

El nivel de conflicto y/o hostilidad en la interacción paterno-filial se asocia a la conducta agresiva en la adolescencia<sup>50,61-64</sup>

El clima emocional conflictivo y/o hostil en el hogar se asocia a mal pronóstico del TDAH en la edad adulta<sup>57</sup>.

### Nivel socioeconómico

El bajo nivel académico y la presencia de conductas antisociales en la edad adulta se asocian a bajo nivel socioeconómico parental<sup>57</sup>.

## 1.10 Estudios previos

En el estudio del TDAH la efectividad del tratamiento, el tipo de pacientes en los que pudiera tener mayor impacto y bajo qué circunstancias es administrado, han sido temas abordados por distintos autores bajo variables diversas que pudiesen explicar la tendencia a la respuesta de la intervención multimodal del trastorno. En el contexto actual, la identificación de tales variables como predictores o moderadores es de suma importancia clínica para guiar a los médicos a homologar a sus pacientes con los tratamientos más efectivos.<sup>65-76</sup>

Los predictores son variables que están presentes antes del tratamiento y están asociadas con la respuesta al tratamiento, independientemente de la asignación de este. Por otro lado, un moderador ayuda a identificar subgrupos con diferente efectividad del tratamiento; en otras palabras, son características basales, eventos o circunstancias en las cuales depende la respuesta al tratamiento.<sup>65,68,75</sup> Por lo tanto, el conocer estas variables ayuda al clínico para clarificar que tipo de pacientes pueden tener la mejor respuesta al tratamiento, o en su caso, buscar nuevas alternativas de tratamiento en las cuales pensar, además de proporcionar información valiosa para guiar en un futuro la reestructuración del diagnóstico y la toma de decisión en el tratamiento a seguir.<sup>65</sup>

La estructura psicopatológica del desarrollo proporciona predicciones de cómo las características del TDAH se desarrollan durante el tiempo y, cómo múltiples factores tanto de riesgo como protectores (genéticos, ambientales y familiares) tienen un impacto en este desarrollo. Aunque la mayoría está de acuerdo en que la genética es rara vez la causa única del TDAH, y que más del 50% de los niños con TDAH no muestran las anomalías biológicas que se asume es heredada, solo recientemente el estudio de estos factores como moderadores o predictores de la respuesta al tratamiento en niños y adolescentes con TDAH ha ganado su importancia.<sup>77</sup>

El estudio más largo a la fecha que evalúa los tratamientos actuales (tratamiento farmacológico, terapia conductual, tratamiento combinado [tratamiento farmacológico y terapia conductual intensiva] y la atención comunitaria) para el TDAH es el *Multimodal Treatment Study of Children with Attention/Deficit Hyperactivity Disorder* (MTA Study, por sus siglas en inglés), el cual ha abordado variables como la severidad del TDAH, comorbilidad (principalmente con trastornos de ansiedad) y la psicopatología parental.<sup>78,79,69,70,73</sup> En este estudio multicéntrico, Owens y Hinshaw (2003) abordaron los factores asociados como predictores o moderadores de la respuesta al tratamiento, discriminando los factores asociados al tratamiento del TDAH y encontraron que cuando existía un nivel relativamente alto de síntomas depresivos parentales y mayor severidad de los síntomas del TDAH en la línea de base, existía un efecto moderador asociado a menores índices de “respuesta excelente” en el tratamiento farmacológico y en el tratamiento combinado. Además, en la presencia de estas dos condiciones en combinación con un coeficiente intelectual (CI) de  $\leq 99$ , los índices de “respuesta excelente” fueron especialmente bajos.<sup>69</sup> Hoza y cols (2005) usando datos del *MTA Study* encontraron que la disciplina disfuncional autorreportada tanto de madres como de padres actúa como predictor de la respuesta al tratamiento en los niños. Además, la autoestima de la madre y las atribuciones del padre con respecto al pobre apego al tratamiento, así como la crianza eficaz del padre fungieron como predictores importantes de pobre respuesta al tratamiento. También reportaron que en comparación con el padre, la madre tiene un mayor locus de control externo, percibe la crianza como menos eficaz, muestra baja autoestima y mayor tendencia a inculpar el pobre apego al tratamiento al estado de ánimo del hijo.<sup>73</sup> Las variables socioeconómicas como el estado marital soltero, bajo nivel educativo y económico se han asociado con pobre respuesta al tratamiento conductual. También se ha asociado la asistencia a las consultas como un moderador de mejor respuesta en el tratamiento farmacológico, no así en el tratamiento conductual o el combinado.<sup>79</sup>

La presencia de cuando menos un trastorno comórbido en niños con TDAH es la regla más que la excepción.<sup>80-81</sup> La comorbilidad juega un papel clave en determinar el curso clínico y la respuesta al tratamiento en el TDAH. Actualmente las investigaciones han sido poco concluyentes con respecto a si el TDAH con diferentes comorbilidades constituye una entidad clínica diferente. El determinar el significado clínico de los síndromes de TDAH más trastornos internalizados o TDAH más trastornos externalizados puede mejorar la precisión diagnóstica, toma decisiones, planeación del tratamiento y aportar mejores resultados clínicos.<sup>70</sup>

Previo a la publicación del estudio MTA pocos estudios examinaron la comorbilidad como predictor o moderador de la respuesta al tratamiento. Horn y cols (1987), encontraron que el nivel de problemas de conducta previo al tratamiento no actuó como predictor de la respuesta al tratamiento.<sup>82</sup> Posteriormente Barkley y cols (1992) indicaron que el número de síntomas negativistas en el niño no predijo el autorreporte del niño o de la madre.<sup>83</sup> Frankel y cols (1997) encontraron que la presencia de TND no predijo la respuesta al entrenamiento en habilidades sociales.<sup>83</sup> Pelham y cols (2000) usando los datos del estudio MTA encontraron poca evidencia para la predicción, sin embargo, si encontraron un pequeño efecto en el que la presencia del TDN/TD predijo el aumento de las quejas y reproches durante su Programa de Tratamiento de Verano.<sup>84</sup> Antshel y Remer (2003) encontraron que los síntomas negativistas predijeron una pobre respuesta al entrenamiento en habilidades sociales.<sup>85</sup> En el estudio MTA aquellos con o sin ansiedad comórbida respondieron igual de bien al tratamiento farmacológico, sin embargo, la ansiedad comórbida moderó la respuesta al tratamiento de tal manera que aquellos con ansiedad respondieron igual tanto a la intervención conductual como a la farmacológica, mientras aquellos sin ansiedad mostraron una tendencia a beneficiarse mayormente de la medicación. Aquellos con ansiedad comórbida y TND o TD respondieron mejor a la combinación de la medicación con intervención conductual.<sup>86-87</sup> También se ha encontrado evidencia indicando que los niños con TDAH y trastornos de ansiedad (sin TND o TD) son más propensos a responder de igual manera tanto al

tratamiento farmacológico como al tratamiento conductual. En comparación, los niños con solo TDAH o TDAH con TND/TD (pero sin trastornos de ansiedad) responden mejor a los tratamientos farmacológicos en el MTA (con o sin intervenciones conductuales), mientras que los niños con múltiples trastornos comórbidos (ansiedad y TND/TD) responden de manera óptima a los tratamientos combinados.<sup>70</sup> En relación a la moderación, el estudio MTA consignó la comorbilidad como moderador de la respuesta al tratamiento con el tamaño de la muestra más grande a la fecha. Los análisis más recientes del estudio MTA han encontrado que el tratamiento conductual fue igual de efectivo que el tratamiento farmacológico en niños con ansiedad comórbida reportada por los padres.

Además, el tratamiento combinado fue más efectivo que el farmacológico (hasta cierto grado) para los niños con ansiedad comórbida y problemas de conducta.<sup>70</sup> Owens y cols (2003) analizaron los datos del estudio MTA usando específicamente lo que definieron como “respuesta excelente”, considerando además los efectos de múltiples moderadores en vez de examinar un solo moderador al momento de predecir la respuesta al tratamiento (en contraste con reportes previos del MTA). En este análisis la ansiedad comórbida no se encontró que moderara la respuesta al tratamiento, sin embargo, se encontraron nuevos hallazgos: se encontró que los síntomas depresivos parentales y la severidad del TDAH en el niño moderaron los índices de “respuesta excelente”. El tratamiento combinado y el farmacológico mostraron pobre respuesta mientras que al tratamiento conductual y el comunitario no mostraron pobre respuesta.<sup>69</sup> De acuerdo con la teoría de Barkley, los déficits en las funciones ejecutivas son un componente importante para la comprensión del TDAH. Se ha observado que estos déficits muestran una variabilidad individual dependiendo del lugar, así algunos niños y adolescentes pueden experimentar más dificultades en el desempeño de las funciones ejecutivas en la escuela que en el hogar.<sup>88</sup> La evidencia a la fecha sugiere que la mejoría de algunas funciones ejecutivas puede aparecer como consecuencia temporal del tratamiento activo con estimulantes, pero solo durante el tiempo que el medicamento permanece en el cerebro.<sup>90</sup> Se ha

sugerido que el coeficiente intelectual (CI) bajo predice peor respuesta al tratamiento psicoterapéutico, debido a que a los niños con un CI bajo son menos capaces de aprender nuevas habilidades y por lo tanto se beneficiarían en menor grado con este tipo de intervenciones. El estudio MTA ha reportado que el CI en presencia de síntomas depresivos en la madre y severidad del TDAH funge como predictor de pobre respuesta tanto al tratamiento conductual como el farmacológico. Un CI bajo predijo menor respuesta al tratamiento, con mayor relación en el tratamiento farmacológico en comparación con las intervenciones psicosociales.<sup>89</sup> En una revisión extensa de los estudios de predicción con el metilfenidato, Gray y Kagan (2000) concluyeron que la inteligencia tiene ninguna o muy escasa relación en la respuesta al metilfenidato.<sup>90</sup>

## **2.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existirá una asociación entre los genotipos correspondientes al gen DAT1, gen clock (CLOCK T3111Cr), el funcionamiento familiar, la psicopatología parental, con la respuesta en una muestra de adolescentes con TDAH?

## **3.- JUSTIFICACIÓN**

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad TDAH, es la afección psiquiátrica diagnosticada más frecuente en niños, se estima que la prevalencia mundial es de 3 a 5 % en niños de edad escolar y en México del 5% aproximadamente; persiste en la adolescencia y la vida adulta en 60% de los pacientes, aunque la prevalencia en estas etapas de la vida es muy imprecisa. Este trastorno es la primera causa de atención psiquiátrica en la población infantil en nuestro medio (Servicios de Atención Psiquiátrica) y en la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica; al revisar por entidades psiquiátricas específicas,

se pudo observar que es el trastorno con mayor uso de cualquier servicio de atención psiquiátrica (44%).

La importancia de su diagnóstico oportuno y su tratamiento, permite disminuir los riesgos que conlleva el padecimiento como mayor vulnerabilidad a sufrir maltrato infantil, rechazo escolar y aislamiento social; en los adolescentes consumo de sustancias, conductas impulsivas/temerarias y mayores problemas legales.

La comorbilidad se observa en el 60% aproximadamente de los menores que tienen el trastorno, en comparación con los que no lo tienen, principalmente con trastornos afectivos, de ansiedad, tics, trastornos de conducta y trastornos del aprendizaje. La ausencia de diagnóstico y tratamiento ocasionan fracaso escolar, social y familiar, por lo que es conveniente desarrollar medios que faciliten el conocimiento respecto al trastorno para su diagnóstico oportuno, su tratamiento adecuado y su mejor pronóstico.

En nuestro país, aunque existen intervenciones multimodales para el tratamiento del TDAH, estas se basan en inferencias de estudios realizados en otros países. Por lo tanto, el realizar estudios que describan esta relación en una muestra nacional sería de ayuda en la toma de decisiones subsecuentes del tratamiento en una población mexicana, específicamente en los pacientes de la clínica de la adolescencia del Instituto Nacional de Psiquiatría. De esta manera se podría mejorar la respuesta al tratamiento al atender los factores asociados identificados y diseñar intervenciones terapéuticas más individualizadas. A su vez, estudiar los factores que intervienen en el abandono al tratamiento.

Finalmente dejar un precedente para en futuros estudios poder establecer un índice de predicción de respuesta a tratamiento.

## **4.- OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN.**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar los genotipos correspondientes al gen DAT1, el funcionamiento familiar, la psicopatología parental, gen clock (CLOCK T3111C) y analizar la posible relación con la respuesta al tratamiento en una muestra de adolescentes con TDAH.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Establecer la asociación entre la psicopatología parental y la respuesta al tratamiento en adolescentes con TDAH
- 2) Determinar si la comorbilidad en el eje I se relaciona con la respuesta al tratamiento en el adolescente con TDAH
- 3) Definir si la funcionalidad familiar se relaciona con la respuesta al tratamiento en adolescentes con TDAH
- 4) Establecer si los efectos secundarios del tratamiento se relacionan con la respuesta al tratamiento
- 5) Establecer si hay una asociación entre los ritmos circadianos y la respuesta al tratamiento

## **5.- HIPÓTESIS.**

Existirá una asociación entre el bajo funcionamiento familiar, mayor la psicopatología parental actual, gen clock (CLOCK T3111C) y gen DAT1 con la respuesta al tratamiento en una muestra de adolescentes con TDAH.

## **6.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **6.1 Diseño del estudio.**

Comparativo, longitudinal, de escrutinio y homodémico.

### **6.2 Ubicación espacio temporal.**

El estudio se llevará a cabo en el servicio de consulta externa de la Clínica de Adolescentes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

### **6.3 Población en estudio.**

Pacientes con diagnóstico de TDAH que acudan al servicio de consulta externa y que debido a su diagnóstico de base inicien tratamiento con metilfenidato o atomoxetina.

### **6.4 Sujetos de estudio.**

Se incluyeron total de 45 pacientes, hombres y mujeres con diagnóstico de TDAH que acudan la Clínica de Adolescentes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, que de acuerdo al criterio del médico tratante inicien tratamiento con metilfenidato y que acepten participar en el estudio.

### **6.5 Criterios de selección.**

#### *6.5.1 Criterios de inclusión:*

- Pacientes hombres o mujeres admitidos para tratamiento en la Clínica de Adolescentes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, con diagnóstico de TDAH de acuerdo a los criterios diagnósticos establecidos en el del DSM IV-TR.
- Edad de 13 a 18 años.
- Pacientes mexicanos, con padre y abuelos nacidos en México.
- Pacientes que por su diagnóstico de base inicien tratamiento con metilfenidato o atomoxetina.

- Aceptar en forma voluntaria su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

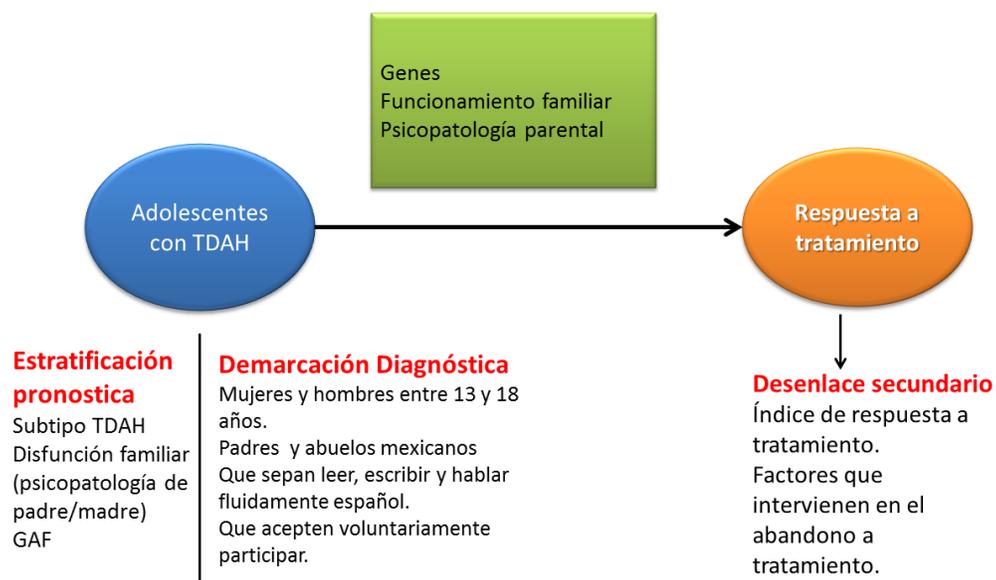
### 6.5.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que se encuentren en tratamiento con esteroides o con inmunomoduladores.
- Pacientes portadores de hipotiroidismo descontrolado, hepatopatía, insuficiencia renal, enfermedades reumatológicas, enfermedades autoinmunes o epilepsia.
- Embarazo.
- Antecedente de hipersensibilidad o alergia a metilfenidato o atomoxetina.

### 6.5.3 Criterios de eliminación:

- A solicitud del paciente y/o su padre y/o tutor.
- Pacientes que por su condición clínica o por hallazgos en los estudios de laboratorio requieran iniciar complementario con otros fármacos.
- La presencia de efectos adversos considerables que limiten continuar el tratamiento con metilfenidato o atomoxetina.

## Diseño Arquitectónico



## VARIABLES

### VARIABLES CLÍNICAS

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INSTRUMENTO	TIPO DE VARIABLE
TDAH	Trastorno Neuropsiquiátrico o de acuerdo a los criterios del DSM IV- TR.	<i>BPRS C</i> versión mexicana.(Criterios según DSM IV- TR )	Dicotómica 1 = Presencia TDAH 0 = Ausencia TDAH
FUNCIONAMIENTO FAMILIAR	Capacidad del sistema para enfrentar y superar cada una de las etapas del ciclo vital y las crisis por las que atraviesa.	APGAR familiar y FACES III.	Dicotómica >6 funcional y <6 disfuncional
PSICOPATOLOGÍA PARENTAL	Diagnóstico en eje I (ansiedad, depresión TDAH) en uno o ambos padres.	M.I.N.I Plus, el ASRS, IDB e IAB .	Dicotómica 1 = Presencia 0 = Ausencia
RESPUESTA A TRATAMIENTO	Reducción de la severidad sintomática posterior a inicio del tratamiento farmacológico.	SNAP IV.	Categorica como la reducción $\geq 30\%$ de la puntuación basal en la escala SNAP-IV.
TRATAMIENTO	Metilfenidato 1-	Indicación médico	

<b>FARMACOLÓGICO</b>	1.2mg/kg/día Atomoxetina 1.2-1.8mg/kg/día	tratante	
<b>ADHERENCIA TERAPÉUTICA</b>	Proporción de días desde la última evaluación en la que se utilizó el tratamiento (>70%)	Entrevista Clínica	1 = Presencia 0 = Ausencia
<b>SEVERIDAD TDAH</b>	Intensidad del TDAH	CGAS	Dimensional

#### VARIABLES DEMOGRAFICAS

Variable	Tipo de variable	Instrumento de medición
<b>Edad en años (adolescente y padres)</b>	Dimensional	YUGAL
<b>Género (adolescente y padres)</b>	Categórica	YUGAL
<b>Nivel educativo (en años)</b>	Dimensional	YUGAL
<b>Grupo étnico</b>	Categórica	YUGAL
<b>Ocupación (adolescente y padres)</b>	Categórica	YUGAL
<b>Estado Civil (adolescente y padres)</b>	Categórica	YUGAL
<b>Religión</b>	Categórica	YUGAL
<b>Antecedentes Heredo familiares</b>	Categórica	YUGAL
<b>Número de miembros en la familia</b>	Nominal	YUGAL

<b>Tipo de familia</b>	Categórica	YUGAL
<b>Antecedentes de manejo psiquiátrico previo</b>	Categórica	YUGAL
<b>Apego al tratamiento</b>	Categórica	YUGAL
<b>Respuesta a tratamiento</b>	Categórica	SNAP IV

VARIABLE DEPENDIENTE E INDEPENDIENTE

<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>	<b>INSTRUMENTO DE MEDICIÓN</b>
<b>Respuesta al tratamiento farmacológico en adolescentes mexicanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad</b>	SNAP IV
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>	<b>INSTRUMENTO DE MEDICIÓN</b>
<b>funcionamiento familiar</b>	APGAR familiar y FACES III
<b>psicopatología parental</b>	YUGAL
<b>genes clock y polimorfismos en el gen del transportador de dopamina (DAT1)</b>	PCR

## INSTRUMENTOS

### 1.- Para determinar diagnóstico de TDAH:

- **Escala de Apreciación Psiquiátrica para Niños y Adolescentes, versión mexicana (BPRS-C)<sup>91</sup>**

La Escala de apreciación psiquiátrica para niños y adolescentes Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C) fue desarrollada para aportar un perfil descriptivo de síntomas, y es aplicable a un amplio rango de trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes. Es utilizada como un instrumento de medición en estudios de investigación, como un instrumento diagnóstico en pacientes entrevistados por primera vez, para evaluar la evolución de los síntomas en pacientes externos u hospitalizados, en pruebas psicofarmacológicas y en la práctica psiquiátrica general.

La versión original de la BPRS-C consta de 21 reactivos, y su uso está limitado a personal entrenado en la detección de la psicopatología infantil y del adolescente. El instrumento explora siete dimensiones sindromáticas, para cuya evaluación incluye tres reactivos por cada una. Tales dimensiones incluyen los Trastornos de conducta, Depresión, Trastornos del pensamiento, Excitación psicomotora, retardo psicomotor, Ansiedad y organicidad. El formato original emplea números de 0 a 6 para distinguir la severidad de los síntomas, que van desde el no existente hasta el extremadamente severo, de acuerdo a los parámetros que aporta el DSM-IV para establecer la magnitud del trastorno

Este instrumento se diseñó para evaluar en forma dimensional los síntomas y trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes por medio de una entrevista semiestructurada que puede aplicarse en pocos minutos. El instrumento evalúa siete dimensiones sindromáticas, que incluyen trastornos de conducta, depresión, trastornos del pensamiento, agitación, retardo psicomotor, ansiedad

y trastorno mental secundario a enfermedad médica. La versión del instrumento que contenía 24 reactivos se tradujo y adaptó al español, y se le añadieron cuatro ítems que evalúan hipertimia, trastornos de la eliminación, uso de alcohol y sustancias y abuso físico, psicológico o sexual. Los reactivos deben contestarse de acuerdo con la frecuencia de presentación de los síntomas. En su estudio de validación, la entrevista se aplicó a 365 adolescentes y se sometió a un análisis factorial que mostró seis factores: conducta, depresión, ansiedad, manía, psicosis y misceláneos. El coeficiente kappa de confiabilidad interevaluador fue de 0.85.

## **2.- Para determinar severidad de TDAH**

### **- Escala de Funcionalidad Global en el niño y adolescente<sup>92</sup>**

Es un instrumento que permite evaluar el funcionamiento general (psicológico, social y ocupacional) de niños y adolescentes con problemas psiquiátricos a lo largo de un continuo de salud-enfermedad.

Consta de un único ítem que hace referencia al funcionamiento global del paciente que se debe puntuar siguiendo una escala que oscila entre 100 (puntuación que implica una situación asintomática y un funcionamiento satisfactorio dentro de un amplia gama de actividades) y 1 (situación en que el paciente requiere constante supervisión por riesgo auto y hetero agresivo o sintomatología que afecta gravemente a su capacidad de relación, autocuidados o de contacto con la realidad). El marco de referencia es el momento de la aplicación.

## **3.- Para determinar psicopatología parental**

### **- M.I.N.I.-Plus (versión en español 5.0.0):**

Es una entrevista diagnóstica estructurada de duración breve que explora los principales trastornos psiquiátricos del eje I del DSM-IV y la CIE-10. Los

estudios de validez y de confiabilidad se han realizado comparando la M.I.N.I. con el SCID-P para el DSM-III-R y el CIDI (entrevista estructurada desarrollada por la Organización Mundial de la Salud para entrevistadores no clínicos para la CIE-10). Los resultados de estos estudios muestran que la M.I.N.I. tiene un puntaje de validez y confiabilidad aceptablemente alto, pero puede ser administrado en un periodo de tiempo mucho más breve (promedio de  $18.7 \pm 11.6$  minutos, media 15 minutos) que los instrumentos mencionados. La M.I.N.I. Plus es una edición más detallada de la M.I.N.I. Fue validada por Lecrubier y Sheenan (1997), versión en español por Bobes y cols.<sup>92</sup>

- **ASRS (Adult ADHD Self Report Scale):**

La ASRS (por sus siglas en inglés) es una escala de tamizaje para el TDAH en adultos. Fue desarrollada en conjunto con la revisión de la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta de la OMS (CIDI, por sus siglas en inglés) para la Iniciativa de Encuesta de la OMS. La ASRS incluye 18 preguntas en relación a la frecuencia de los síntomas para el TDAH en adultos de acuerdo al criterio A del DSM-IV. El punto de corte establecido es de 14 puntos (0-24 puntaje aproximado).<sup>93,94</sup> Fue validada al español por Ramos Quiroga (2009), muestra una sensibilidad de 96.7%, especificidad de 91.1%, valor predictivo positivo de 91.6% y valor predictivo negativo del 96.5%; índice kappa de 0.78 y un área bajo la curva de 0.94.<sup>95</sup>

#### **4.- Para determinar funcionamiento familiar**

- **FACES III (Family APGAR7 y Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scales).**

FACES III en español (México) contiene 20 preguntas planteadas como actitudes con una escala de puntuación tipo Likert (10 para evaluar cohesión familiar y 10 para adaptabilidad familiar), distribuidas en forma alterna en preguntas numeradas como nones y pares, respectivamente. Las 20 preguntas

tuvieron un valor de puntuación de 1 a 5 (nunca, 1; casi nunca, 2; algunas veces, 3; casi siempre, 4, y siempre, 5).

Cuenta con un coeficiente de fiabilidad alfa de Cronbach de 0.70<sup>99-100</sup>.

## **5.- Para determinar matutinidad- vespertinidad**

### **- Escala de Matutinidad-Vespertinidad para Niños y Adolescentes<sup>101</sup>**

Está formada por 10 preguntas en las que se evalúa el horario de preferencia para realizar diversas actividades como son un examen, deporte o la hora ideal de acostarse y levantarse, entre otras.

Cada uno de los ítems tiene 4 ó 5 opciones de respuesta. El rango de puntuaciones oscila desde 10 (vespertinidad) a 43 (matutinidad). La escala ha sido adaptada y validada al español con buenos indicadores psicométricos (Díaz-Morales y Gutiérrez, 2008). Confiabilidad  $\alpha$  de Cronbach = 0.71.

## **6.- Para determinar respuesta al tratamiento:**

### **- SNAP IV (escala de Swanson, Nolan y Pelham (SNAP IV) basada en informes de los padres).**

La respuesta al tratamiento se evaluará como el cambio en la severidad de los síntomas de TDAH por la escala de Swanson, Nolan y Pelham (SNAP IV) basada en informes de los padres. Los elementos de SNAP-IV se califican en una escala de 0 a 3. Esta medida ha sido frecuentemente utilizada en las investigaciones del TDAH. La consistencia interna de la SNAP-IV varía de buena a excelente. En un estudio anterior Chazan y cols, obtuvieron un coeficiente alfa de Cronbach > de 0.74 para la escala completa (26 ítems). La intensidad de los síntomas se calculará como la media de falta de atención e hiperactividad- impulsividad. Las evaluaciones se llevarán a cabo al inicio del estudio (T0) y a los 3 meses de tratamiento (T3). La adherencia al tratamiento será evaluada en evaluaciones clínicas a través de la estimación de la proporción de días desde la última evaluación en la que se utilizó el

tratamiento. Se considerará a un paciente como adherente si él / ella tomó el tratamiento al menos 50% del tiempo<sup>102-103</sup>.

## 7.- Para determinar efectos adversos

### - **RECA (Registro de Efectos Colaterales para Adolescentes):**

El RECA fue desarrollado en la Clínica de Adolescentes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, fue una adaptación de la escala *Side Effects Scoresheet* (SES, por sus siglas en inglés). Es un instrumento de autorregistro integrado por 26 reactivos y dos opciones para registro de síntomas personalizados que se califica de acuerdo con las manifestaciones clínicas experimentadas durante la última semana y, que el adolescente debe calificar del 0 al 4. Está compuesto por 3 factores: somático, gastrointestinal y misceláneo. El RECA muestra una consistencia interna excelente con un valor  $\alpha$  de Cronbach de 0.91.<sup>104</sup>

### - **DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS (YUGAL- MD)**

El formato de datos clínico-demográficos diseñado previamente para la escala YUGAL se compone de diversas áreas conformadas por diversos reactivos, en donde se registra y concentra la información necesaria de las principales características demográficas y clínicas de cada uno de los pacientes evaluados. Para la aplicación de este formato, es necesario realizar un interrogatorio dirigido tanto al paciente como al familiar (es) que tenga un contacto estrecho, y mayor conocimiento sobre la evolución de la enfermedad del paciente en estudio.

Contiene la ficha de identificación del paciente, en donde se incluye la edad del paciente al momento del estudio, el género, su estado civil, la escolaridad del paciente completada en años, su nivel socioeconómico (basado en los

parámetros empleados en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente) y su ocupación en la actualidad.

Contiene a su vez, algunos datos arrojados de la entrevista diagnóstica basada en los Criterios del DSM IV- TR, tales como el diagnóstico principal en eje I, la cronicidad del padecimiento, y la edad de inicio del padecimiento.

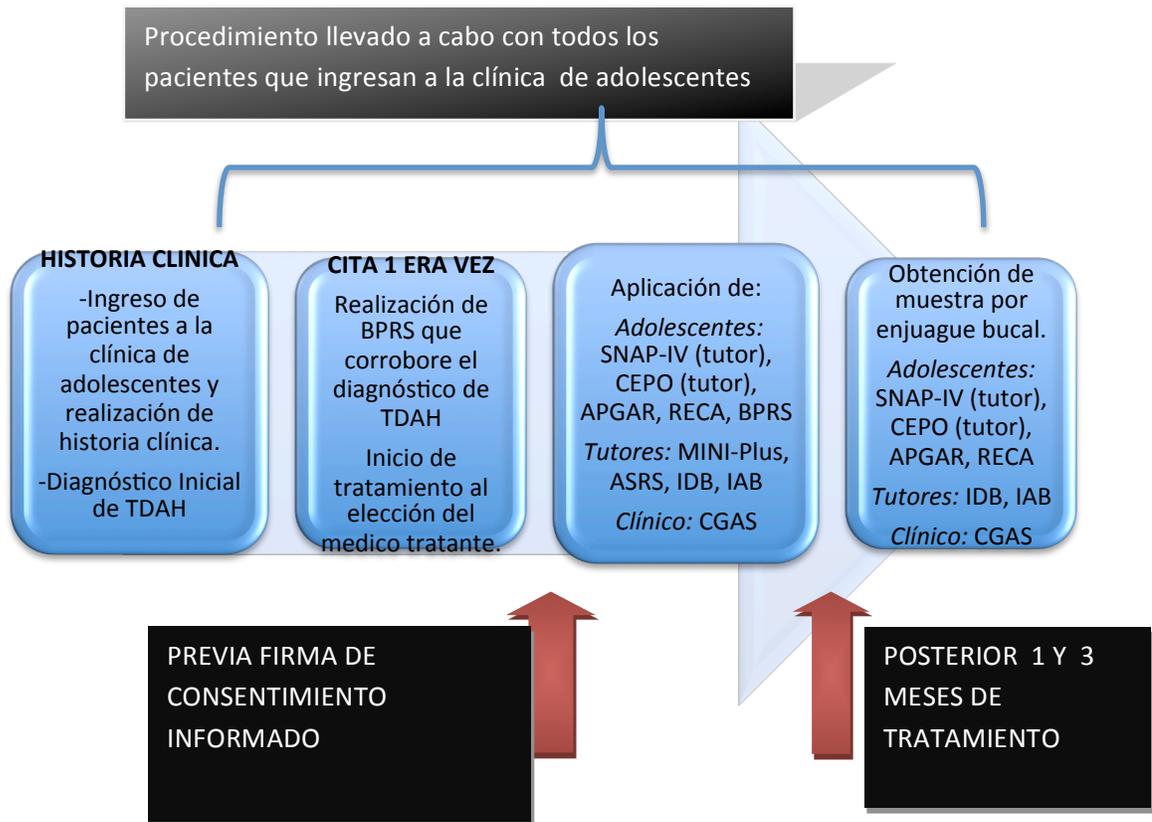
## **7.- PROCEDIMIENTO**

1. Se reclutarán 100 pacientes que ingresen a la Clínica de la Adolescencia del Instituto Nacional de Psiquiatría que durante la historia clínica y BPRS se concluya diagnóstico de TDAH.
2. Se les comentará dentro del periodo de tiempo que comprenden estas dos entrevistas iniciales de qué se trata este proyecto de investigación, objetivos y beneficios del mismo.
3. Se les otorgará carta de consentimiento informado a los pacientes y a sus padres que acepten participar.
4. La evaluación inicial se hará en la clínica de la adolescencia donde se obtendrá la historia clínica psiquiátrica, se establecerán clínicamente los diagnósticos psiquiátricos, se determinarán los antecedentes familiares (e.gr. presencia de otros trastornos psiquiátricos, problemas neuromusculares, enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión) y personales (e.gr. macrosomía o diabetes gestacional, antecedentes traumáticos, patológicos, alérgicos, psicológicos como antecedente de maltrato físico o psicológico, consumo de alcohol, nicotina u otras drogas) de importancia.

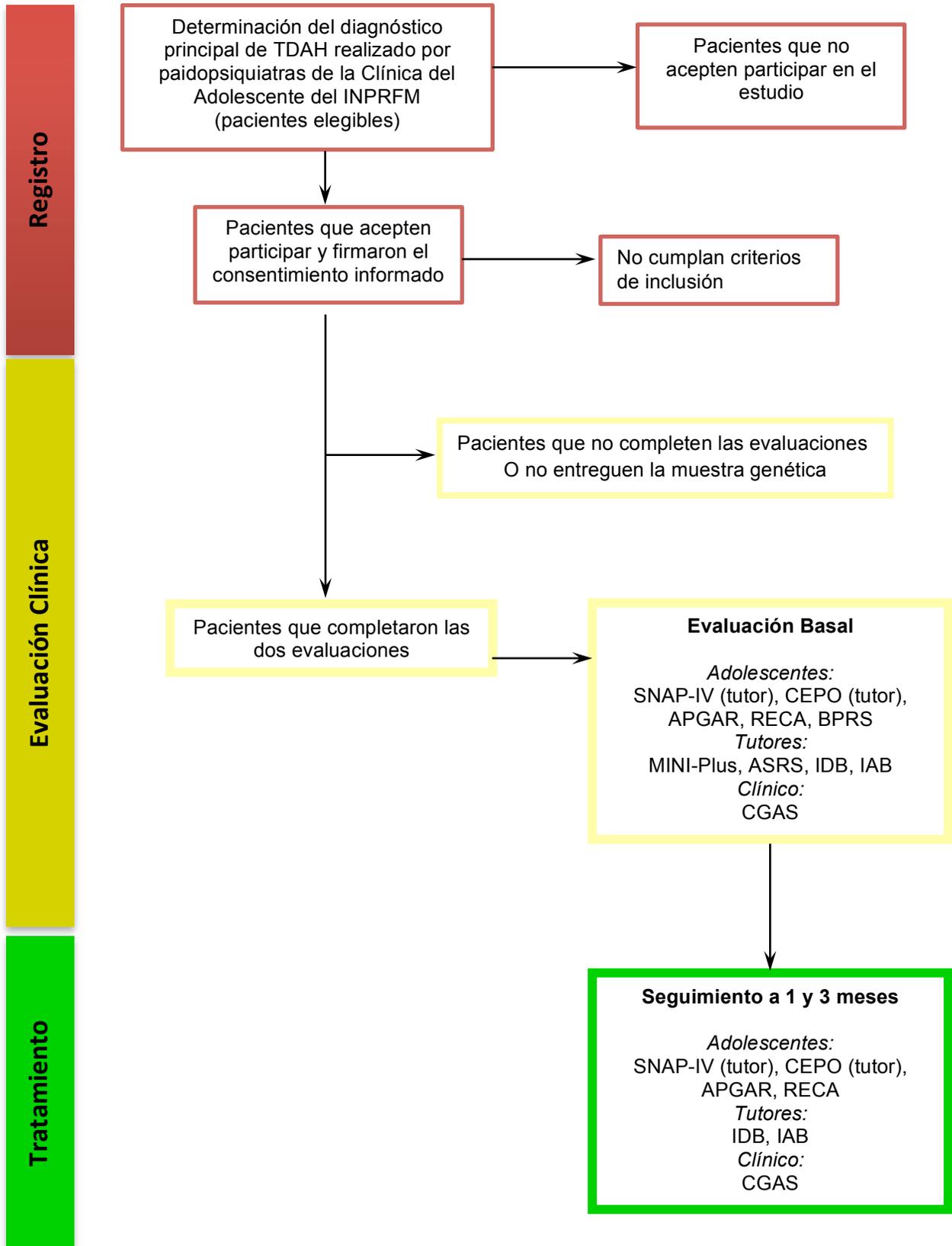
Finalmente se realizará un examen físico completo con toma de signos vitales, peso y talla. La segunda evaluación será realizada por un médico psiquiatra, con al menos cinco años de experiencia en la evaluación de niños y adolescentes, a través del cuestionario BPRS. Las evaluaciones clínicas se complementarán con la aplicación de instrumentos para medir los niveles de atención, características de sueño, variaciones del estado de ánimo, etcétera (estos cuestionarios están descritos en instrumentos de medición). El paciente entregará muestra de DNA mediante enjuague bucal y se almacenará a -70°C hasta el momento de su procesamiento.

5. En la primera y tercera cita subsecuente de los pacientes adolescentes (tres meses de tratamiento) se aplicarán escalas de YUGAL de trastornos externalizados, C-GAS y SNAP IV para valoración de cambio en severidad.
6. La adherencia al tratamiento será evaluada en evaluaciones clínicas a través de la estimación de la proporción de días desde la última evaluación en la que se utilizó el tratamiento. Se considerará a un paciente como adherente si él / ella tomó el tratamiento al menos 50% del tiempo
7. Una vez obtenidos los datos de ambas partes se procederá al análisis de datos

## ESQUEMA DEL PROCEDIMIENTO



## DIAGRAMA DE FLUJO



## **8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para la descripción de características clínicas y demográficas entre grupos diagnósticos, se utilizarán frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y desviación estándar (D.E.) para las variables continuas.

Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizará la Chi Cuadrada ( $X^2$ ) para contrastes categóricos y la t de Student para contrastes continuos.

Los genotipos serán analizados mediante la prueba de  $X^2$  en tablas de contingencia de 2x2 y 2x3, utilizando el programa estadístico Tadpole versión 1.2.

Se utilizará análisis de varianza (ANOVA) y análisis de covarianza (ANCOVA), según corresponda, para analizar las asociaciones entre los SNP y los puntajes de las escalas.

## **RECURSOS HUMANOS.**

Médico residente, asesor, personal de laboratorio.

## **9.- CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio se realizará de acuerdo a los principios generales estipulados en declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). A todos los sujetos y familiares se les solicitará consentimiento informado, mismo en el que se brinda la explicación del estudio, ante dos testigos y el médico responsable. El no participar en el proyecto no excluye al paciente de recibir la atención médica necesaria y si se retira del mismo, no afectará esa decisión su tratamiento. Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedan a participar.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I. Investigación sin riesgo; Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos (Diario Oficial de la Federación 1983)

#### 10- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	R5-1	R5-2	R6-1	R6-2
Elaboración del anteproyecto				
Elaboración del protocolo final y aprobación por los comités de tesis y ética				
Captación de pacientes				
Concentración de datos				
Análisis de resultados				
Elaboración de informe final y entrega de tesis				

R5-1: 1er semestre del primer año de la residencia de la subespecialidad en psiquiatría infantil y de la adolescencia.

R5-2: 2do semestre del primer año de la residencia de la subespecialidad en psiquiatría infantil y de la adolescencia.

R6-1: 1er semestre del segundo año de la residencia de la subespecialidad en psiquiatría infantil y de la adolescencia.

R6-2: 2do semestre del segundo año de la residencia de la subespecialidad en psiquiatría infantil y de la adolescencia.

## 11.- RESULTADOS

### Características demográficas y clínicas de la muestra

De los 45 pacientes incluidos en el estudio, el 71.1% (n=32) fueron hombres y el 28.9% (n=13) restante, mujeres, con una edad promedio de 14.51 (D.E.=1.21) años (rango 12-17 años). La escolaridad promedio de la muestra fue de 8.67 (D.E.=2.8) años (rango 6-12 años) equivalente al tercer año de bachillerato. (Tabla 1). En cuanto a la escolaridad de los padres, la escolaridad promedio de la madre fue de 4.68 (DE= 1.83) años, la escolaridad promedio del padre fue de 4.53 (DE= 2.17) años, ambos equivalentes a primaria incompleta.

Respeto a las características clínicas, el 53.3% presentaron comorbilidad con trastornos externalizados, el 24.4% con trastornos externalizados e internalizados, el 11.11% no presentó comorbilidad y el 11.1% presentó comorbilidad solo con trastornos internalizados (Tabla 1). En los ritmos circadianos evaluados mediante la Escala de matutinidad- vespertinidad se observó que 58% tenían un cronotipo indiferenciado, 31% un cronotipo matutino y 11% un cronotipo vespertino (Tabla 1).

El registro de efectos colaterales en adolescentes se evaluó al principio y al final del estudio, a continuación se muestran las tablas al inicio (Tabla 1) y al final de los principales efectos adversos fueron los síntomas somáticos, seguidos por los gastrointestinales y los síntomas misceláneos en ambas evaluaciones.

En cuanto los factores de adversidad social, el funcionamiento familiar evaluado por el APGAR familiar se observó que el 62% de las familias eran altamente funcionales, el 33% eran moderadamente funcionales y el 5% eran severamente disfuncionales. En tanto, evaluando el funcionamiento familiar mediante el FACES III se observa que 71% de las familias se encontraba en un rango medio de equilibrio, 22% en un desequilibrio extremo y 7% equilibradas (Tabla 1). A su vez, la psicopatología parental evaluada por entrevista clínica y MINI, el 78% de los padres tuvieron al menos un diagnóstico psiquiátrico (n=35).

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada**

<b>Descriptivos Generales <sup>a</sup></b>		
	<b>Media (DE)</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Edad	14.51(1.21)	
Sexo	Femenino	13(28.9)
	Masculino	32(71.1)
Escolaridad adolescente	8.67(2.8)	
Nivel socioeconómico	Bajo	10 (22.2)
	Medio bajo	15(33.3)
	Medio alto	16 (35.6)
	Alto	4 (8.9)
<b>Características Clínicas</b>		
Comorbilidad <sup>b</sup>	Con comorbilidad	45(88.9)
	Sin comorbilidad	5(11.1)
Tipo de comorbilidad	Trastorno externalizado	5(11.1)
	Trastorno internalizado	24(53.3)

	Trastorno mixto	11(24.4)
		<b>Media (DE)</b>
SNAP IV basal	Hiperactivo/impulsivo	1.03(0.76)
	Inatento	1.56(0.78)
	Combinado	3.11(1.44)
	TND	1.66(0.87)
Subtipo TDAH	Combinado	30(66.6)
	Inatento	10(22.2)
	Hiperactivo/impulsivo	5(11.1)
CGAS basal		61.33(8.42)
Ritmos circadianos <sup>c</sup>		<b>Frecuencia (%)</b>
	Matutino	14(31.1)
	Indiferenciado	26(57.8)
	Vespertino	5(11.1)

Efectos adversos <sup>d</sup>	<b>Media (DE)</b>
RECA TOTAL	28.17(19.23)
Síntomas somáticos	12.57(9.70)
Síntomas gastrintestinales	3.44(4.03)
Síntomas miscelaneos	9.35(6.20)

### Adversidad social

Funcionamiento familiar <sup>e</sup>	Altamente funcionales	28(62.2)
	Moderadamente funcionales	15(33.3)
	Severamente funcionales	2(5.5)
Funcionamiento familiar <sup>f</sup>	Equilibrada	3(6.7)
	Medio- Rango	32(71.1)
	Extremo	10(22.2)
Psicopatología parental <sup>g</sup>		35(78)

a. N=45

b. Evaluado a través de la entrevista clínica con apoyo de BPRS

c. Evaluado a través del cuestionario de matutinidad- vespertinidad

d. Evaluado a través del registro de efectos colaterales en adolescentes

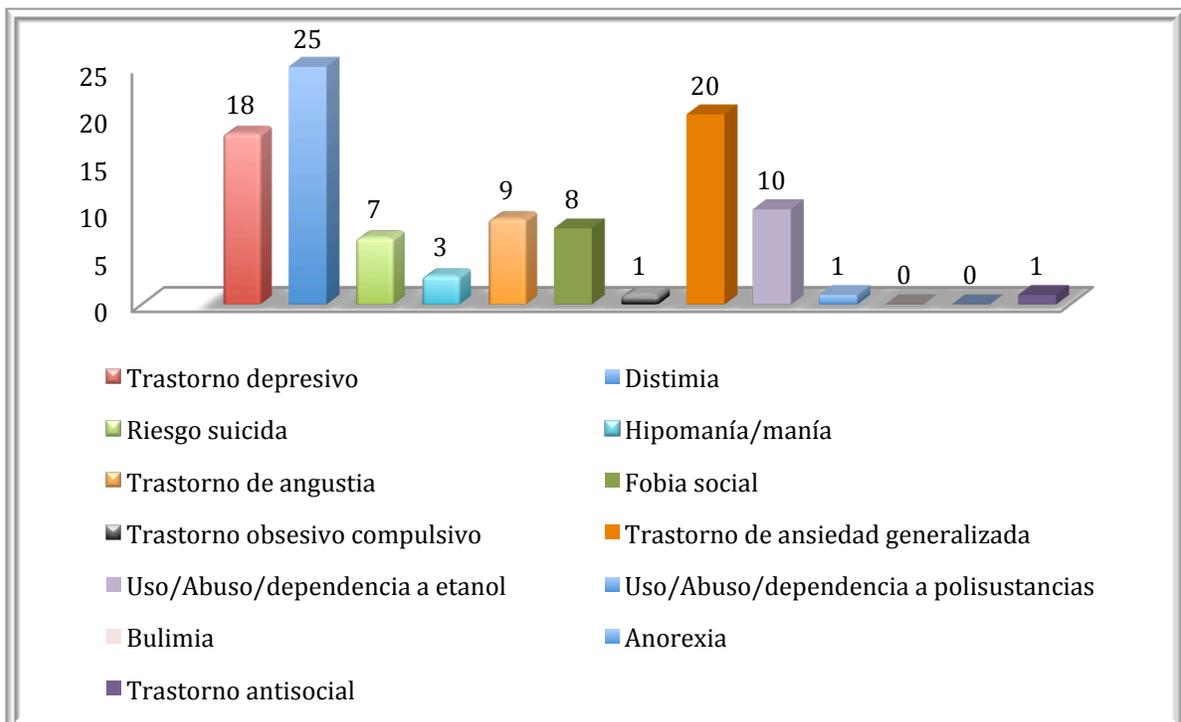
e. Evaluado a través de APGAR familiar

f. Evaluado a través de FACES III

g. Evaluado a través de la entrevista clínica con apoyo de la entrevista MINI.

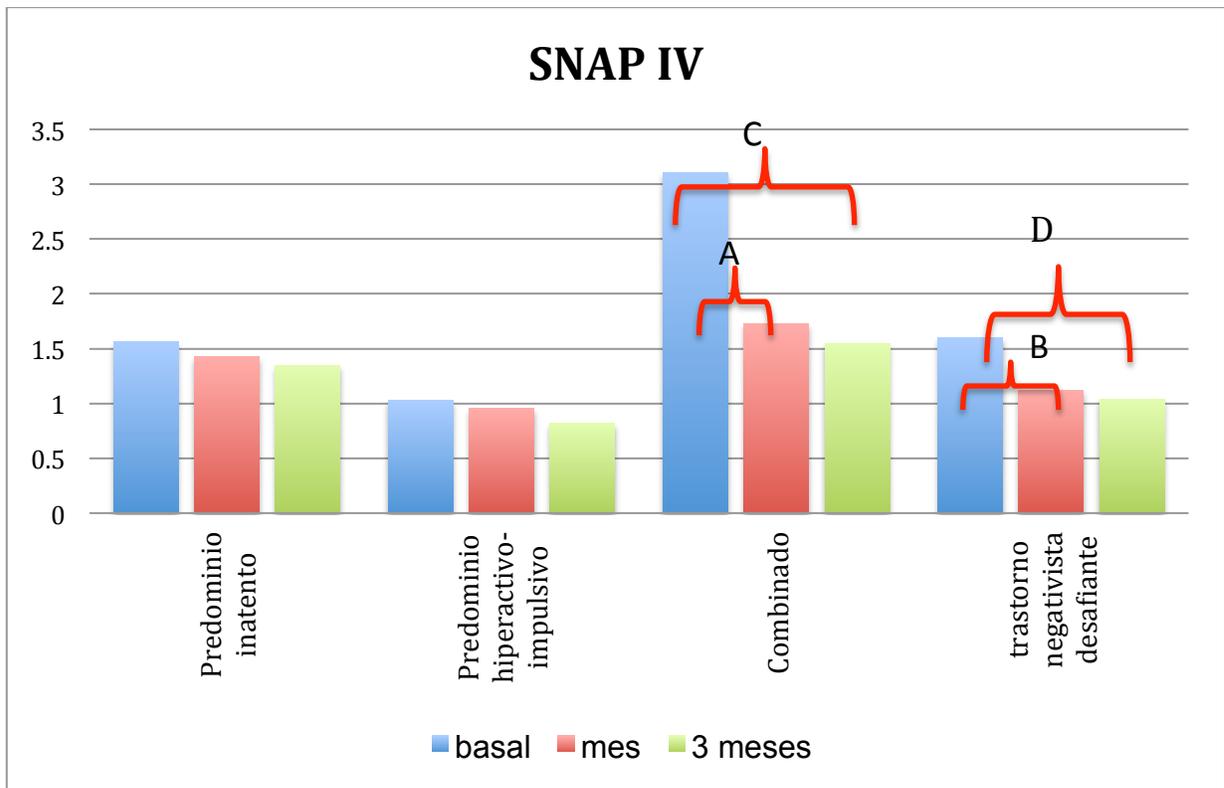
Dentro de los diagnósticos psiquiátricos de los padres más frecuentes se encuentran el trastorno depresivo, la distimia y el trastorno de ansiedad generalizada (Gráfica 1).

**Gráfica 1. Principales diagnóstico psiquiátricos en los padres**



A continuación, en la gráfica 2 se muestran las puntuaciones del SNAP IV basal, al mes y a los 3 meses de tratamiento. Observándose diferencias en la evaluación basal y a los 3 meses de tratamiento en la subescala de ADHD combinado y en la subescala de TND.

**Gráfica 2. Calificación total SNAP IV.**



A  $t= 4.33$ ,  $gl\ 44$ ,  $p<0.001$

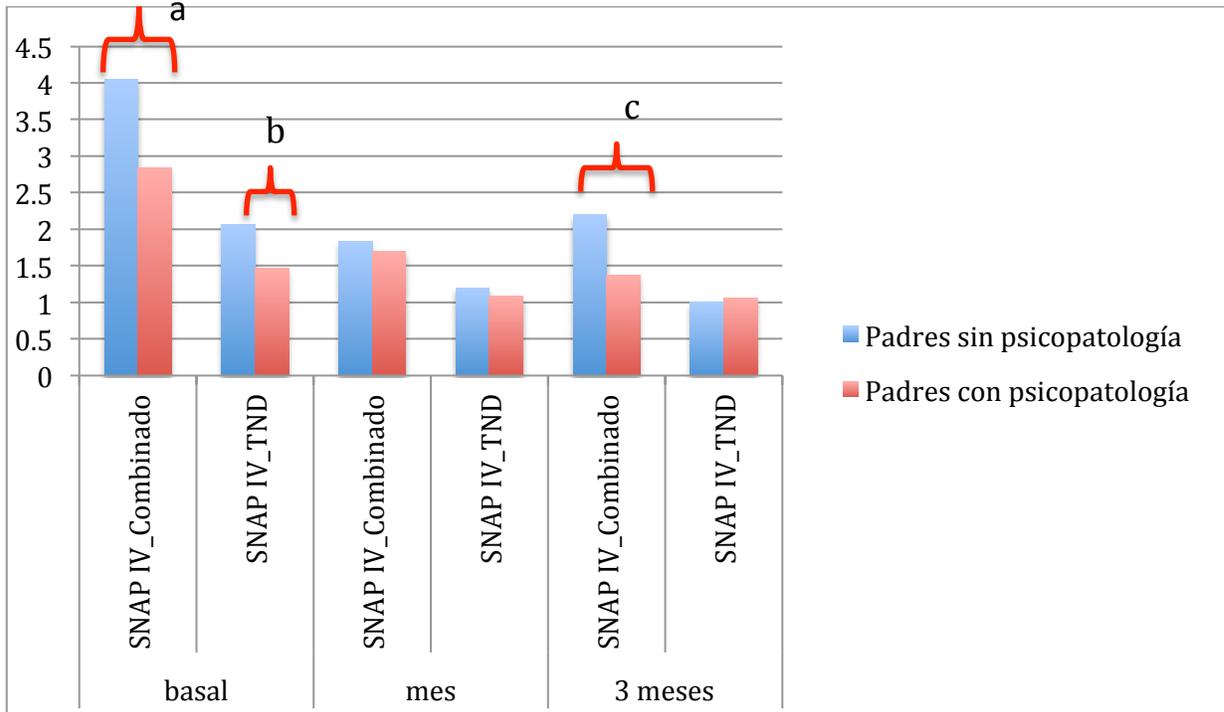
B  $t= 3.07$ ,  $gl\ 44$ ,  $p=0.004$

C  $t= 6.27$ ,  $gl\ 44$ ,  $p<0.001$

D  $t= 3.33$ ,  $gl\ 44$ ,  $p=0.002$

En la gráfica 3 se muestra la asociación entre la psicopatología parental y las puntuaciones de las subescalas del SNAP IV en la primera y tercera evaluación, manteniéndose la diferencia antes observada en la evaluación basal y a los 3 meses de tratamiento en la subescala de ADHD combinado y en la subescala de TND.

**Gráfica 3. Psicopatología parental y puntuaciones de las subescalas del SNAP IV en la primera, segunda y tercera evaluación**



a  $t = 3.98$ ,  $gl\ 44$ ,  $p=0.001$

b  $t = 3.35$ ,  $gl\ 44$ ,  $p=0.002$

c  $t = 2.29$ ,  $gl\ 44$ ,  $p=0.02$

En la Tabla 2 se muestran las principales características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin respuesta a tratamiento. De forma general, no se observan diferencias entre grupos en las variables demográficas evaluadas; observando diferencias en la respuesta a tratamiento en cuanto al diagnóstico comórbido del TDAH.

**Tabla 2. Características demográficas y clínicas en pacientes con y sin respuesta a tratamiento**

	Sin respuesta a tratamiento	respuesta a tratamiento	chi-cuadrada	grados de libertad	p
<b>Edad</b>					
12 a 14 años	11	12	3.09	1	<b>0.079</b>
15 a 17 años	5	17			
<b>Sexo</b>					
masculino	11	21	0.067	1	0.79
femenino	5	8			
<b>Nivel socioeconómico</b>					
bajo	3	7	3.75	3	0.289
medio bajo	6	9			
medio alto	4	12			
alto	3	1			
<b>Comorbilidad</b>					
ninguna comorbilidad	0	5	8.36	3	<b>0.03</b>
comorbilidad con trastorno internalizado	1	4			
comorbilidad con trastorno externalizado	13	11			
comorbilidad con trastorno internalizado y externalizado	2	9			
<b>Cronotipos</b>					
vespertino	2	3	0.053	2	0.97
indiferenciado	9	17			
matutino	5	9			

	Sin respuesta a tratamiento	Respuesta a tratamiento	Chi cuadrada	Grados de libertad	p
<b>Total de efectos colaterales</b>					
Sin efectos colaterales	3	18	7.77	1	0.005
Con efectos colaterales	13	11			
<b>Efectos colaterales somáticos</b>					
Sin efectos colaterales	5	18	3.91	1	0.04
Con efectos colaterales	11	11			
<b>Efectos colaterales gastrointestinales</b>					
Sin efectos colaterales	6	20	4.18	1	0.04
Con efectos colaterales	10	9			
<b>Efectos colaterales misceláneos</b>					
Sin efectos colaterales	2	16	7.82	1	0.005
Con efectos colaterales	14	13			

En la Tabla 3 se muestra la asociación entre los polimorfismos del gen DAT1 y Clock y la respuesta a tratamiento. En general no se observan diferencias en la respuesta a tratamiento

**Tabla 3. Genotipos en pacientes con y sin respuesta a tratamiento.**

	sin respuesta a tratamiento	respuesta a tratamiento	chi cuadrada	gl	p	
DAT 1						
	10,9	0	2	1.15	1	0.28
	10	16	27			
CLOCK						
CC	0	1	4.04	2	0.13	
TC	7	5				
TT	9	23				

En la Tabla 4 se muestra la asociación entre la psicopatología parental y la respuesta a tratamiento. Se observan diferencias en la respuesta a tratamiento en pacientes hijos de padres con diagnóstico de trastorno depresivo mayor.

**Tabla 4. Psicopatología parental en pacientes con y sin respuesta a tratamiento.**

	Sin respuesta a tratamiento	respuesta a tratamiento	chi- cuadrada	grados de libertad	p
Presencia de psicopatología parental					
Padres con psicopatología	15	20	3.65	1	<b>1.056</b>
Padres sin psicopatología	1	9			

	Sin respuesta a tratamiento	Respuesta a tratamiento	Chi cuadrada	Grados de libertad	p
Tipo de psicopatología en los padres					
Trastorno depresivo mayor					
sin diagnóstico	6	21	5.237	1	<b>0.02</b>
con diagnóstico	10	8			
Distimia					
sin diagnóstico	7	14	0.085	1	0.77
con diagnóstico	9	15			
Riesgo suicida					
sin diagnóstico	13	25	0.193	1	0.66
con diagnóstico	3	4			
Episodio de manía-hipomanía					
sin diagnóstico	15	27	0.007	1	0.934
con diagnóstico	1	2			
Trastorno por angustia					
sin diagnóstico	11	25	1.964	1	0.16
con diagnóstico	5	4			
Fobia social					
sin diagnóstico	11	26	3.083	1	<b>0.07</b>
con diagnóstico	5	3			
Trastorno obsesivo compulsivo					
sin diagnóstico	15	29	1.85	1	0.17
con diagnóstico	1	0			
Trastorno por uso de etanol					
sin diagnóstico	11	24	1.71	1	0.27
con diagnóstico	5	5			
Trastorno por uso de sustancias					
sin diagnóstico	15	29	1.85	1	0.17
con diagnóstico	1	0			

	Sin respuesta a tratamiento	Respuesta a tratamiento	Chi cuadrada	Grados de libertad	p
<b>Trastorno psicótico</b>					
sin diagnóstico	16	28	0.56	1	0.45
con diagnóstico	0	1			
<b>Trastorno de ansiedad generalizada</b>					
sin diagnóstico	9	16	0.005	1	0.94
con diagnóstico	7	13			
<b>Trastorno antisocial</b>					
sin diagnóstico	16	28	0.56	1	0.45
con diagnóstico	0	1			

En la Tabla 5 se muestra la asociación entre el funcionamiento familiar y la respuesta a tratamiento. De forma general cuando la evaluación del funcionamiento familiar se realiza mediante el APGAR no se observan diferencias en la respuesta al tratamiento. Cuando la evaluación del funcionamiento familiar se realiza a través del FACES III se observan diferencias en la respuesta a tratamiento.

**Tabla 5. Funcionamiento familiar en pacientes con y sin respuesta a tratamiento**

	Sin respuesta a tratamiento	respuesta a tratamiento	chi-cuadrada	grados de libertad	p
Funcionamiento familiar evaluado por APGAR					
Familia severamente disfuncional	2	0			
Familia moderadamente funcional	5	10	3.8	2	<b>0.15</b>
Familia altamente funcional	9	19			
Funcionamiento familiar evaluado por FACES III					
Familia Equilibrada	1	2			
Familia en rango medio	7	25	11.24	2	<b>0.004</b>
Familia extrema	8	2			

## 12.- DISCUSION

El presente estudio investigó la asociación de factores clínicos, demográficos, genéticos y psicosociales en la respuesta a metilfenidato. En específico se evaluaron el funcionamiento familiar, psicopatología parental, gen clock, DAT1 y la respuesta al tratamiento farmacológico en adolescentes mexicanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) durante 12 semanas de seguimiento.

Los resultados sugieren que la comorbilidad del TDAH con un trastorno externalizado, un mal funcionamiento familiar, mayores efectos colaterales con el medicamento y psicopatología parental (principalmente trastorno depresivo mayor) predicen una pobre respuesta a metilfenidato.

Los datos existentes en la literatura de esta relación son limitados, la mayoría provienen de una muestra (El estudio MTA)<sup>105</sup> y de algunos otros estudios que han evaluado los predictores de la respuesta al tratamiento, todos han sido llevados a cabo en Estados Unidos de América, con solo dos excepciones.<sup>106-108</sup> Debido a que el efecto de las adversidades psicosociales sobre la respuesta al tratamiento puede ser dependiente del contexto en dónde el adolescente se desenvuelve, es relevante investigar qué papel juegan en diferentes ambientes culturales. También es de suma importancia evaluar las muestras en ambientes clínicos no sesgados por el ambiente controlado creado en los estudios aleatorizados-controlados. Más aún, es importante investigar la variedad de factores en diferentes dimensiones (psicopatología parental, comorbilidad, etc) de una manera conjunta. En este sentido, este es el primer estudio que evaluó el efecto de las características clínicas, psicosociales y genéticas en la respuesta al tratamiento multimodal en una muestra clínica en nuestro instituto.

Aunque abundantes datos indican que el metilfenidato mejora los síntomas del TDAH, existe variabilidad notable en su dosificación y duración del efecto; a su vez, no existen predictores consistentes de respuesta óptima<sup>108-110</sup>. Por lo que, existe un interés creciente en la investigación del papel de la genética en la predicción de respuesta. Los estudios de farmacogenética se han centrado en polimorfismos relacionados con catecolaminas<sup>111-112</sup>; en el caso de DAT 1 se ha implicado con mejor respuesta a MPH en el caso de homocigotos del alelo 10-repetido y con peor respuesta en homocigotos del alelo 9-repetido TDAH<sup>113-115</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio no se replicaron los datos probablemente por el tamaño de la muestra.

Las alteraciones del ritmo circadiano son altamente prevalentes en el TDAH. Recientemente, la asociación entre el gen CLOCK así como el TDAH se ha demostrado en muestras clínicas, y se pensaba que la función del gen CLOCK estaba mediada por la desregulación ritmo<sup>116-117</sup>. En particular, existe una asociación entre el polimorfismo T3111C del gen CLOCK, TDAH y trastornos relacionados con el sueño en niños. Los individuos con el alelo C son susceptibles a TDAH, así como con trastornos del sueño<sup>118</sup>. En el presente estudio no se encontró una asociación entre los ritmos circadianos, los genes CLOCK y la respuesta al tratamiento probablemente secundario al tamaño de la muestra.

En cuanto a las características clínicas la comorbilidad con TND fue un predictor de peor resultado. En un meta-análisis de regresión de los estudios farmacogenéticos, Polanczyk et al<sup>119</sup> también detectó una asociación entre la presencia de TND y una respuesta reducida al metilfenidato. Asimismo, en un estudio de 1.122 niños con TDAH, Goez et al<sup>120</sup> encontraron un subgrupo con comorbilidad ODD que tuvo una peor respuesta al MPH. En el Instituto Nacional de Salud estudio MTA Mental, 57 comorbilidad con TND/TC no tuvo un efecto moderador sobre la respuesta al tratamiento. Por último, Ghuman et al,<sup>121</sup> niños en edad preescolar que estudian con TDAH, se encontró que la presencia de un trastorno comórbido (principalmente TND) predijo una respuesta al tratamiento grande en el mismo nivel que se ha encontrado en los niños de edad escolar, y 2 trastornos comórbidos predicho la respuesta al tratamiento moderado, mientras que la presencia de 3 o más trastornos comórbidos no predijo la respuesta al tratamiento con MPH. Actualmente las investigaciones han sido poco concluyentes con respecto a si el TDAH con diferentes comorbilidades constituye una entidad clínica diferente. El determinar el significado clínico de los síndromes de TDAH más trastornos internalizados o TDAH más trastornos externalizados puede mejorar la precisión diagnóstica, toma decisiones, planeación del tratamiento y aportar mejores resultados clínicos.

En la psicopatología parental, varios estudios han reportado que la depresión materna modera tanto al tratamiento farmacológico como el combinado<sup>122-123</sup>. En el presente estudio al evaluar la relación de la psicopatología parental y la respuesta al tratamiento por subescalas en el SNAP-IV, se encontró diferencia de significancia estadística para la subescala del TDAH-C y el TND, lo cual, puede determinar una búsqueda tardía de atención, con mayor comorbilidad, menor apego a tratamiento y vulnerabilidad biológica condicionando una peor respuesta al tratamiento farmacológico. Contrario a nuestros hallazgos, van der Oord y Chazan<sup>122-124</sup> no encontraron que la depresión materna fungiera como predictor de la respuesta al tratamiento. Aunque en el segundo estudio, se encontró que el rechazo materno durante el embarazo predijo pobre respuesta al tratamiento.<sup>122-123</sup> Esto posiblemente fue causado por diversos factores: los estudios a la fecha que han reportado una asociación significativa entre estas variables han tenido periodos de seguimiento más largos (seis meses aproximadamente), han incluido exclusivamente al tipo combinado y han evaluado las diversas modalidades del tratamiento, así como la severidad de la psicopatología parental.

Las características familiares también predicen la respuesta al tratamiento. Los patrones específicos del funcionamiento familiar o la psicopatología parental están asociados con la respuesta al tratamiento. Los niños que provienen de familias con mayor cohesión o niveles de organización muestran una mejor respuesta al tratamiento. Estudios previos han documentado el efecto del conflicto familiar en la etiología del TDAH, aunque existen controversias ya que otros estudios no han encontrado una asociación.<sup>125-126</sup> Este estudio no encontró una asociación entre la funcionalidad familiar (evaluada mediante el APGAR familiar) y la respuesta al tratamiento; sin embargo, al evaluar la funcionalidad familiar de forma integral, es decir, evaluando aspectos como la cohesión y adaptabilidad (mediante el FACES III) se observa una asociación con la respuesta a metilfenidato. Por lo que es de suma importancia interrogar de forma clara, completa e integral los aspectos correspondientes a la funcionalidad familiar, ya que, de otra forma estaremos pasando por alto aspectos esenciales del ambiente del paciente.

En cuanto a la relación entre los efectos secundarios al tratamiento y la respuesta al mismo, encontramos relación estadísticamente significativa de forma global y parcial (es decir, en las tres subescalas: somáticos, gastrointestinales y misceláneos). Cabe mencionar que existen pocos estudios que han evaluado esta relación, siendo el más estudiado el perfil de efectos secundarios del metilfenidato. Estos estudios han mostrado que los efectos secundarios como irritabilidad, propensión al llanto y ansiedad afectan el cómo los padres juzgan la mejoría en el comportamiento de sus hijos.<sup>127</sup>

Este estudio debe de interpretarse tomando en cuenta las limitaciones metodológicas. Primero, es un estudio abierto en dónde los investigadores no estuvieron ciegos a los factores del estudio. Segundo, se trata de una muestra pequeña. Tercero, hace falta un grupo control, que pudiera identificar potencialmente predictores que son específicos al tratamiento farmacológico y podrían proporcionar mayor control del efecto tiempo. Cuarto, es de suma importancia enfatizar que no se realizó evaluación genética en los padres para evaluar si los efectos de una respuesta negativa al tratamiento farmacológico se deben al factor genético o al ambiental.

Por otro lado, nuestro estudio tiene fortalezas. Primero, fue el primer estudio realizado en nuestra población para evaluar los predictores clínicos, genéticos y psicosociales de la respuesta al tratamiento multimodal. Segundo, la muestra tuvo un seguimiento naturalístico, siendo un reflejo de la práctica clínica, por lo que los resultados tienen importantes implicaciones clínicas.

Los médicos deben tener una perspectiva total sobre el medio ambiente de los niños y adolescentes; ser conscientes de la presencia de factores predictivos negativos de la respuesta al tratamiento. Además, de resaltar la importancia de la evaluación de los padres mejorar las probabilidades de un mejor pronóstico. La investigación futura debe apuntar a estrategias clínicas alternativas para ayudar a estos niños y sus familias.

## 14.- BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz, R, F, Mulas & H. Forsberg. Alteraciones de los patrones de los marcadores de la dopamina en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Rev. Neurol. 42(2) 19-23. 2006
2. Manos MJ, Tom-Revzon C, Bukstein OG, Crismon ML. Changes and challenges: managing ADHD in a fast-paced world. JMCP 2007; 3 (9) (suppl S-b): S2-S13
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. 4<sup>th</sup> Edition-Text Revision, Washington, D.C. American Psychiatric Publishing Inc; 2000
4. Rebollo MA & Montiel. Atención y funciones ejecutivas. Rev. Neurol. 42 (2) 3-7. 2006
5. Rohde, L & R. Halpem. Recent advances on attention deficit/hyperactivity disorder. J. Pediatr. 80(2) 71- 70. 2004
6. Fitzgerald M, Bellgrove M, Gill M. Handbook of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 1<sup>st</sup> Edition. John-Wiley & Sons Ltd; 2007
7. Barkley AR. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 3th Edition. The Guildford Press; 2006
8. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities and neurobiology. Ambulatory Pediatrics 2007; 7: 73-81
9. Polanczyk G, Silva de Lima M, Horta LF, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 2007; 164: 942-948
10. Biederman J, Faraone SV. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Lancet 2005; 366: 237-48

11. Criado Álvarez JJ, Romo BC. Variability and tendencies in the consumption of methylphenidate in Spain. An estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev. Neurol* 2003. Nov 1;37 (9): 806-10
12. Knellwolf AL, Deligne J, Chiarotti F, et al. Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008. Mar;64(3):311-7.
13. Bonati M, Clavenna A. The epidemiology of psychotropic drug use in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry*. 2005. Jun;17(3):181-88.
14. Arnsten AF. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 8:7-12.
15. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(49):19649-54.
16. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Aug;3(8):617-28.
17. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11): 1263-72.
18. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1273-84.
19. Pliszka SR, Glahn DC, Semrud-Clikeman M, Franklin C, Perez R, III, Xiong J, et al. Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naive or in long-term treatment. *Am J Psychiatry*. 2006 Jun;163(6):1052-60.
20. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1313-23.
21. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ, et al. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet*. 2002 Oct;71(4):959-63.

22. Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997 Nov;38(8):931-41.
23. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodríguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. 2003 Jun;160(6):1028-40.
24. Ornoy A, Segal J, Bar-Hamburger R, Greenbaum C. Developmental outcome of school-age children born to mothers with heroin dependency: importance of environmental factors. *Dev Med Child Neurol*. 2001 Oct;43(10):668-75.
25. Tuthill RW. Hair lead levels related to children's classroom attention deficit behavior. *Arch Environ Health*. 1996 May;51(3):214-20.
26. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):e358-e365.
27. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC. Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry*. 2002 Sep;159(9):1556-62.
28. Lehn H, Derks EM, Hudziak JJ, Heutink P, van Beijsterveldt TC, Boomsma DI. Attention problems and attention-deficit/hyperactivity disorder in discordant and concordant monozygotic twins: evidence of environmental mediators. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Jan;46(1):83-91.
29. Thapar A, Harold G, Rice F, Langley K, O'Donovan M. The contribution of gene-environment interaction to psychopathology. *Dev Psychopathol*. 2007;19(4):989-1004.
30. McArdle P. Attention-deficit hyperactivity disorder and life-span development. *Br J Psychiatry*. 2004 Jun;184:468-9.
31. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1336-46.

32. Pennington BF. Toward a new neuropsychological model of attention-deficit/hyperactivity disorder: subtypes and multiple deficits. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1221-3.
33. Barkley R. ADHD and the nature of self-control. New York: 1997.
34. Nigg JT, Willcutt E, Doyle A, Sonuga-Barke E. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry*. 2005 Jun;57(11):1224-30.
35. Sonuga-Barke EJ. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun;57(11):1231-8.
36. Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun;57(11):1248-55.
37. Soutullo C, Diez A. Manual de Diagnóstico y Tratamiento del TDAH. Ed. Médica Panamericana. Madrid: 2007.
38. Faraone SV, Khan SA. Candidate genes studies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(suppl 8): 13-20
39. Kissling R, Nanduri V, Jing S, et al. The trkB tyrosine protein kinase is a receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Cell* (1991) 66(2):395-403.
40. Gjone H, Stevenson J, Sundet JM. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 May;35(5):588-96.
41. Hart EL, Lahey BB, Loeber R, Applegate B, Frick PJ. Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four-year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol*. 1995 Dec;23(6):729-49.
42. Hechtman L. Attention-Deficit Hyperactivity-Disorder. En: American Psychiatric Press, editor. Do They Grow out of it? Long-term outcomes of childhood disorders. Washington, DC: Hechtman L. ed. 1996; pp. 17-38.
43. National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young

people and adults. Great Britain: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist; 2009.

44. Hechtman L. Attention-Deficit Hyperactivity-Disorder. En: American Psychiatric Press, editor. Do They Grow out of it? Long-term outcomes of childhood disorders. Washington, DC: Hechtman L. ed. 1996; pp. 17-38.

45. Moffitt TE. Juvenile delinquency and attention deficit disorder: boys' developmental trajectories from age 3 to age 15. *Child Dev.* 1990 Jun;61(3):893-910.

46. Taylor E, Chadwick O, Heptinstall E, Danckaerts M. Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 Sep;35(9):1213-26.

47. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol.* 2002 May;111(2):279-89.

48. Lambert NM. Adolescent outcomes for hyperactive children. Perspectives on general and specific patterns of childhood risk for adolescent educational, social, and mental health problems. *Am Psychol.* 1988 Oct;43(10):786-99.

49. Lie N. Follow-ups of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Review of literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1992;368:1-40.

50. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 1993 Dec;150(12):1792-8.

51. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(8): 1065-79

52. Jensen PS, Eugene Arnold L, Swanson JM, et al. 3-year follow-up of the NIH MTA Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(8): 989-1002

53. Ollendick TH, Jarret MA, Grills-Taquechel AE, et al. comorbidity as a predictor and moderator of treatment outcome in youth with anxiety, affective,

attention-deficit hyperactivity disorder, and oppositional/conduct disorders. *Clin Psychol Rev* 2008; 28: 1447-1471

54. Pfiffner LJ, McBurnett K. Family correlates of comorbid anxiety disorders in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 2006; 34: 725-735

55. March JS, Swanson JM, Eugene Arnold L, et al. Anxiety as a predictor and outcome variable in the Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA). *J Abnorm Child Psychol* 2006; 28(6): 527-541

56. Mannuzza S, Klein R. Long Term Prognosis in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2000 Jun;9(3): 711-20.

57. Weiss G, Hechtman L. *Hyperactive Children Grown Up.* 2.<sup>a</sup> ed. New York: Guilford Press; 1993.

58. Loney JKM. The hyperactive child grows up: Predictors of symptoms, delinquency and achievement at follow. En: Gadow K & Loney J, editores. *Psychosocial aspects of drug treatment for hyperactivity.* Boulder, CO: Westview Press.; 1982; pp. 351-415.

59. Lynskey MT, Fergusson DM. Childhood conduct problems, attention deficit behaviors, and adolescent alcohol, tobacco, and illicit drug use. *J Abnorm Child Psychol.* 1995 Jun;23(3):281-302.

60. Babinski LM, Hartsough CS, Lambert NM. Childhood conduct problems, hyperactivity-impulsivity, and inattention as predictors of adult criminal activity. *J Child Psychol Psychiatry.* 1999 Mar;40(3):347-55

61. Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ. Factors associated with continuity and changes in disruptive behavior patterns between childhood and adolescence. *J Abnorm Child Psychol.* 1996 Oct;24(5):533- 53.

62. Fischer M, Barkley RA, Fletcher KE, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children: predictors of psychiatric, academic, social, and emotional adjustment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1993 Mar;32(2):324-32.

63. Lambert NM, Hartsough CS, Sassone D, Sandoval J. Persistence of hyperactivity symptoms from childhood to adolescence and associated outcomes. *Am J Orthopsychiatry.* 1987 Jan;57(1):22-32.

64. Paternite C, Loney J. Childhood hyperkinesis: Relationships between symptomatology and home environment. En: Whalen CK, Henker B, editores. Hyperactive children: The social ecology of identification and treatment. New York: Academic Press; 1980.

65. Kraemer HC, Wilson T, Fairburn CG, Agras WS. Mediators and moderators of treatment effects in randomized clinical trials. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 877-883

66. van der Oord S, Prins M, Oosterland J, Emmelkamp PMJ. Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in children: predictors of treatment outcome. Eur Child Adolesc Psychiatry 2008; 17: 73-81

67. van der Oord S, Prins M, Oosterland J, Emmelkamp PMJ. The association between parenting stress, depressed mood and informant agreement in ADHD and ODD. Behavior Research and Therapy 2006; 44: 1585-1595

68. Curry J, Rohde P, Simons A, et al. Predictors and moderators of acute outcome in the treatment for adolescents with depression study (TADS). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45(12): 1427-1439

69. Owens EB, Hinshaw S, Kraemer HC, et al. Which treatment for whom for ADHD? Moderators of treatment response in the MTA. J Consult Clin Psychol 2003; 71(3): 540-552

70. Jensen PH, Hinshaw SP, Kraemer HC, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40(2): 147-58

71. Grizenko N, Shayan YR, Polotskaia A, et al. Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD. J Psychiatry Neurosci 2008; 33(1): 10-6

72. Ghuman JK, Riddle MA, Vitiello B, et al. Comorbidity moderates response to methylphenidate in the preschoolers with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). J Child Adoles Psychopharmacol 2007; 17(5):563-579

73. Hoza B, Owens JS, Pelham WE, et al. Parent cognitions as predictors of child treatment response in Attention Deficit-Hyperactivity/Disorder. J Abnorm Child Psychol 2000; 28(6):569-583

74. Hoza B, Johnston C, Pillow DR, Ascough JC. Predicting treatment response for childhood attention-deficit hyperactivity/disorder. Introduction of a heuristic model to guide research. *App Prev Psychol* 2006; 11: 215-219

75. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic and statistical considerations. *J Per Soc Psychol* 1986; 51(6): 1173-82

76. Kratochvil CJ, May DE, Silva SG, et al. Treatment response in depressed adolescents with and without co-morbid Attention-Deficit Hyperactivity/Disorder in the treatment of adolescents with Depression Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19(5):519-527

77. Johnston C, Mash E. Families of children with Attention-Deficit Hyperactivity/Disorder: review and recommendations for future research. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2001; 4(3): 183-207

78. The MTA Cooperative Group. A 14-Month randomized clinical trial of treatment strategies for Attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-1086

79. The MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with Attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1088-1096

80. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40(1): 57-87

81. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(8): 1065-79

82. Horn WF, Ialongo N, Popovich S & Peradotto D. Behavioral parent training and cognitive-behavioral self-control therapy with ADD-H children: comparative and combined effects. *J Clin Child Psychol* 1987; 16: 57-68

83. Barkley RA, Guevremont DC, Anastopoulous AD & Fletcher KE. A comparison of three family therapy programs for treating family conflicts in adolescents with Attention/Deficit Hyperactivity Disorder. *J Cons Clin Psychol* 1992; 60: 450-462

84. Pelham WE, Gnagy Em, Greiner AR, et al. Behavioral vs Behavioral and pharmacological treatment in ADHD children attending a summer treatment program. *J Abnorm Child Psychol* 2000; 28: 507-525

85. Antshel KM, Remer R. Social skills in children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized-control clinical trial. *J Clin Child Adoles Psychol* 2003; 32: 153-165

86. Jensen PS, Eugene Arnold L, Swanson JM, et al. 3-year follow-up of the NIHM MTA Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(8): 989-1002

87. Pfiffner LJ, McBurnett K. Family correlates of comorbid anxiety disorders in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 2006; 34: 725-735

88. Barkley AR. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. 3th Edition. The Guildford Press; 2006

89. Mares D, McLuckie A, Schwartz M, Saini M. Executive function impairment in children with attention-deficit hyperactivity disorder: Do they differ between school and home environments? *Can J Psychiatry* 2007; 52(8): 527-534

90. Gray JR, Kagan J. The challenge of predicting which children with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder will respond positively to methylphenidate. *J Appl Dev Psychol* 2000; 21: 471-489

91. De la Peña F, Palacios L, Ulloa R et al. Validity of Mexican modified children's Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-C-25). Toronto, Canada: 52 Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Oct 18-25, 2005.

92. García Portilla MP, Basarán MT, Sáiz PA, et al. Banco de Instrumentos Básicos para la práctica clínica. *Ars Medica*. 4ta Edición; 2006

93. Kessler RC, Adler L, Ames M, et al. The World Health Organization Adult Self Report Scale: a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med* 2005; 35(2): 245-56

94. Kessler RC, Adler L, Gruber MJ, et al. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007; 16(2): 52-65

95. Ramos-Quiroga JA, Daigre C, Valero S, et al. Validación al español de la escala de cribado del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos (ASRS v. 1.1): una nueva estrategia de puntuación. *Rev Neurol* 2009; 48: 449-52
96. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 1984; 40(6): 1365-7
97. Sanz J, Vázquez C. Fiabilidad, validez y datos normativos del Inventario para la Depresión de Beck. *Psicothema* 1998; 10(2): 303-318
98. Fydrich T, Dowdall D & Chambless DL. Reliability and validity of the Beck Anxiety Inventory. *J Anxiety Dis* 1992; 6(1): 55-61
99. Gómez CF.J, Irigoyen CA, Ponce RE.R, Mazón RJ.J, Dickinson BM.E, Sánchez GM.E, Fernández OMA. Versión al español y adaptación transcultural de FACES III (Family Adaptability and Cohesión Evaluation Scales). *Arch Med Fam* 1999;1:73-9.
100. Ponce RE.R, Gómez CF.J, Irigoyen CA.E, Terán TM, Landgrave IS, Hernández GA, et al. Análisis de la confiabilidad de FACES III (versión en español). *Aten Primaria* 1999;23:479-84.
101. Díaz- Morales, JF, Dávila de León, C 6 Gutierrez M. Validity of the morningness- eveningness Scale for Children among Spanish adolescents. *Chronobiology International*, 2007, 24, 435-447.
102. Collett BR, Ohan JL, Myers KM. Ten year review of rating scales: ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(9): 1015-1037
103. Bussing R, Fernández M, Harwood M, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample. *Assessment* 2008; 15(3): 317-28
104. de la Peña Olvera F, López-Bastidas A, Cortés J, Ulloa RE. Registro de Efectos Colaterales para Adolescentes (RECA). Descripción y validez del instrumento. *Salud Mental* 1999; 22(1):7-10.
105. The MTA Cooperative Group. A 14-Month randomized clinical trial of treatment strategies for Attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-1086

106. Ghuman JK, Riddle MA, Vitiello B, et al. Comorbidity moderates response to methylphenidate in the Preschoolers With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(5):563Y580.
107. Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, et al. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. Predictors of treatment outcome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17(2):73Y81.
108. Lowe N, Barry E, Gill M, Hawi Z. An overview of the pharmacogenetics and molecular genetics of ADHD. *Curr Pharmacogenomics*. 2006;4:231-243.
109. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP, Roman T, Hutz MH, Rohde LA. Attention-deficit/hyperactivity disorder: advancing on pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2005;6:225-234.
110. McGough JJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacogenomics. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1367-1373
111. Froehlich TE, McGough JJ, Stein MA. Progress and promise of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics. *CNS Drugs*. 2010;24:99-117.
112. Stein MA, McGough JJ. The pharmacogenomic era: promise for personalizing attention deficit hyperactivity disorder therapy. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. 2008;17:475-490
113. Kirley A, Lowe N, Hawi Z, et al. Association of the 480 bp DAT1 allele with methylphenidate response in a sample of Irish children with ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;121:50-54.
114. Stein MA, Waldman ID, Sarampote CS, et al. Dopamine transporter genotype and methylphenidate dose response in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1374-1382.
115. Joobar R, Grizenko N, Sengupta S, et al. Dopamine transporter 3'-UTR VNTR genotype and ADHD: a pharmaco-behavioural genetic study with methylphenidate. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:1370-1376.
116. Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Saitoh H, Mishima Y (2005) The

3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 133B(1):101–104. doi:10.1002/ajmg.b.30110

117. Kissling C, Retz W, Wiemann S, Coogan AN, Clement RM, Hunnerkopf R, Conner AC, Freitag CM, Rosler M, Thome J (2008) A polymorphism at the 3'-untranslated region of the CLOCK gene is associated with adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147(3):333–338. doi:10.1002/ajmg.b.30602

118. Xu X, Breen G, Chen CK, Huang YS, Wu YY, Asherson P (2010) Association study between a polymorphism at the 3'-untranslated region of CLOCK gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* 6:48. doi:10.1186/1744-9081-6-48

119. polanczyk G, Faraone SV, Bau CH, et al. The impact of individual and methodological factors in the variability of response to methylphenidate in ADHD pharmacogenetic studies from four different continents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(8):1419Y1424.

120. Goetz H, Back-Bennet O, Zelnik N. Differential stimulant response on attention in children with comorbid anxiety and oppositional defiant disorder. *J Child Neurol*. 2007;22(5):538Y542.

121. Ghuman JK, Riddle MA, Vitiello B, et al. Comorbidity moderates response to methylphenidate in the Preschoolers With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(5):563Y580.

122. Van der Oord S, Prins M, Oosterland J, Emmelkamp PMJ. Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in children: predictors of treatment outcome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17: 73-81

123. Van der Oord S, Prins PJM, Oosterlaan J, et al. Does brief, clinically based, intensive multimodal behavior therapy enhance the effects of methylphenidate in children with ADHD? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 48-57

124. Chazan R, Borowski C, Pianca T, et al. Do Phenotypic characteristics, parental psychopathology, family functioning and environmental stressors have a role in the response to methylphenidate in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? A Naturalistic Study from a developing country. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 309-317

125. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC. Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry* 2002; 159(9): 1556-1562

126. Biederman J, Milberger S, Faraone Sv, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(6): 464-470

127. Lee J, Grizenko N, Bhat V, et al. Relation between therapeutic response and side effects induced by methylphenidate as observed by parents and teachers of children with ADHD. *BMC Psychiatry* 2011; 11(70):1-7

## 15.- ANEXO

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO** **Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz**

**Título de la investigación:**  
**Variables clínicas y genéticas predictoras de respuesta al tratamiento farmacológico en adolescentes con TDAH**

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

Estamos invitando a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, éste estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Justificación: Existen diferentes formas de respuesta al tratamiento en el TDAH, en lo particular con lo que respecta al funcionamiento familiar, antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, los genes y los ritmos biológicos que se presentan en un ciclo de 24 horas. Existen diferencias (también llamadas variantes) en nuestros genes que pueden influir en la forma en que se presentan esos ritmos biológicos en los trastornos mentales. Estas diferencias en nuestros genes pueden ser distintas en cada población por eso es importante que existan estudios realizados con mexicanos.

Objetivos: La investigación en la que participará buscará establecer si existe una asociación entre el funcionamiento familiar, antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, los genes y los ritmos biológicos con la respuesta al tratamiento. Además los investigadores también evaluarán otras características clínicas, buscarán si ellas se asocian también con variantes genéticas.

Procedimientos del estudio: Una vez que el paciente haya sido valorado por el servicio de Preconsulta y sea canalizado a la Clínica de la Adolescencia, le será asignado un médico tratante quien le aplicará una Historia clínica y posterior a ésta se realizará una entrevista con médico adscrito de la clínica para definir diagnóstico y tratamiento.

Posterior a esto se le hará la invitación a participar en este estudio de investigación, si usted acepta, firmará esta carta de consentimiento informado, y enseguida será entrevistado por el investigador principal para la aplicación de las escalas correspondientes al paciente adolescente y a sus padres para establecer si existe un diagnóstico psiquiátrico en los padres del adolescente y se solicitará una muestra de ADN en enjuague bucal. Se asegura al participante además que los utensilios empleados para la toma de la sangre son nuevos, estériles y serán descartados de forma apropiada para que no representen peligro sanitario alguno. La participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que no desee participar en ella, esto de ninguna manera afectará negativamente la calidad de la atención médica. De esta forma y como se mencionó anteriormente, la participación es

importante ya que podrá contribuir al conocimiento científico que los médicos tendrán acerca del trastorno que se investiga.

Es su derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento su participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en el cuidado médico. Además la muestra que donará para los análisis genéticos será destruida en el caso en que decida retirar su consentimiento informado para participar en el estudio.

Se realizarán 3 cuestionarios para el paciente adolescente y uno a los padres. Con una duración de 60 min para todas las escalas. La realización de estas pruebas no tiene riesgo alguno y no implican costo adicional.

Al terminar las pruebas se continuará la atención psiquiátrica con el médico tratante previamente asignado en consulta externa.

Beneficios: El (la) participante no tendrá un beneficio directo. Sin embargo el hecho de donar una muestra para este estudio nos ayudará comprender más acerca de las causas del diagnóstico estudiado. En el futuro es posible que esta información beneficie a otras personas.

Confidencialidad: Los datos obtenidos a partir de esta entrevista son confidenciales. Se asignará un código a los expedientes de la investigación y muestras sanguíneas, por lo que su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida.

Contacto: Si tiene alguna pregunta, puede contactar a los investigadores responsables de este estudio al teléfono 41605309, Dra. Diana Patricia Guízar Sánchez; o bien directamente en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Edificio de Servicios Clínicos, Torre de Subespecialidades, Primer piso (Clínica de la Adolescencia), consultorio 07.

## GRACIAS

Nombre y Firma del Paciente.	Nombre y Firma del Padre o Tutor.
Nombre y Firma de Testigo 1.	Nombre y Firma de Testigo 2.
Nombre y Firma del Investigador que consintió.	Nombre y Firma del Investigador Principal.

## CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_

Hola. Te invitamos a participaren el estudio titulado **Variables clínicas y genéticas predictoras de respuesta al tratamiento farmacológico en adolescentes con TDAH**, que se desarrolla en la clínica de la adolescencia en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM)

¿De qué se trata el proyecto?

Este es un proyecto innovador que ayudará a muchos chavo(a)s con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) como podría ser tu caso a poder determinar si algunos aspectos relacionados con tu familia , con la salud mental de tus padres y con tus genes (información heredada de tus padres) se podrían asociar con la respuesta al tratamiento.

¿De qué forma participaré?

Además de la evaluación clínica de rutina en la clínica de adolescentes, la participación consistirá en una muestra de tu información genética obtenida por enjuague bucal. La muestra será entregada al departamento de genética del INPRF para que ellos realicen el estudio de los genes. Tras este procedimiento se te aplicarán una serie de cuestionarios al inicio y a los tres meses de tratamiento para evaluar la respuesta al tratamiento. La participación no tiene ningún costo para ti.

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

Ninguno, ya que los utensilios empleados serán nuevos y estériles para que tu salud e integridad física sea cuidada en todo momento y no representen peligro sanitario alguno

¿Cómo me beneficiaré de la participación?

Si bien es cierto que no tendrás un beneficio directo. El hecho de contribuir al bien común y a mejorar las condiciones de salud de personas que podrían tener tú mismo diagnóstico, es decir el beneficio es para la población en general.

¿Qué sucederá con la muestra con información genética?

Si estás de acuerdo la muestra será almacenada en un refrigerador en el departamento de genética del INPRF bajo la supervisión del Dr. Cruz Fuentes. Siendo almacenada bajo un código numérico y se mantendrá de forma estrictamente confidencial el archivo que especifica este código con tu nombre. Ninguna otra persona que no esté ligada a estas investigaciones podrá hacer uso de este material y mucho menos acceso a la información

Es posible que en un futuro tu muestra, junto con la de muchos sujetos, sea utilizada para realizar otros estudios científicos. En el caso anterior, siempre y cuando obtengamos tu aprobación, y el comité de ética en investigación de este instituto, mismo que te protege durante este proyecto de investigación en conjunto con el investigador principal, revisara y en su caso aprobara todos los proyectos.

¿Cuáles son mis derechos como participante?

Tienes derecho a participar de forma voluntaria. En el caso de que tus padres o tutores no deseen participar esto de ninguna manera va a afectar negativamente el acceso y la calidad de la atención médica que vas a recibir.

Tú tienes derecho a, en el momento que lo requieras retirar el consentimiento para participar en el estudio. En dicho caso, la muestra que donaras para los análisis genéticos será destruida esa decisión no tendrá consecuencias negativas en el acceso y la calidad de la atención médica que vas a recibir.

Tú tienes derecho a la confidencialidad por lo que se salvaguardara el anonimato los datos y muestras se les asignara un código numérico común de tal suerte que solo el investigador responsable tendrá acceso a esa información. Por lo anterior tu identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados

¿Podré conocer los resultados del estudio genético?

Los resultados individuales del análisis genético no te serán proporcionados puesto que estos datos solo son útiles para la investigación correspondiente y no tiene significado clínico alguno hasta el momento.

En el caso de que el menor no sepa leer ni escribir o se considere prudente otorgar la información oralmente se puede utilizar la siguiente guía.

*Hola. Te invitamos a participar en un estudio innovador que ayudará a muchos chavo(a) con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) como podría ser tu caso a poder determinar si algunos aspectos relacionados con tu familia , con la salud mental de tus padres y con tus genes (información heredada de tus padres) se podrían asociar con la respuesta al tratamiento. Si estás de acuerdo en participar, te pedimos que además de contestar los cuestionarios que normalmente se utilizan en la Clínica de la Adolescencia para conocer más de ti y de lo que te sucede, una muestra de tu información genética obtenida por enjuague bucal. La muestra será entregada al departamento de genética del INPRF para que ellos realicen el estudio de los genes. No existe beneficio directo por participar, sin embargo en caso de que decidas hacerlo, nos ayudarás a conocer más sobre lo que te sucede y en futuro eso podrá ayudar a otros chicos (as) como tú. Por favor, habla de esto con tus padres antes de decidir si participar o no. Nosotros también hablaremos con ellos para pedir su consentimiento para que participes en este estudio. Pero incluso si tus padres dicen que “si”, tu puedes decidir no participar. Si tú no quieres participar en este estudio, no tienes que hacerlo. Recuerda que participar en este estudio depende de ti y nadie estará enojado si no quieres participar o si después de decir si, cambias de opinión. Si tú tienes alguna pregunta sobre el estudio puedes hacerla. Si tienes una pregunta después que ahora no la pensaste puedes llamarme a los números que vienen en esta hoja. Si firmas esta hoja significa que estás de acuerdo con participar en el estudio. Tú y tus padres tendrán una copia de este formato.*

¿A quién puedo llamar si tengo preguntas o problemas o decido no participar una vez dada mi muestra de sangre?

En ambos casos, puedes contactar a la Dra. Diana Patricia Guízar Sánchez investigadora principal del proyecto, al teléfono 41605305, al Dr. Carlos S. Cruz Fuentes responsable del estudio genético 41605074; así como al Dr. Francisco de la Peña Olvera y Dr. Lino Palacios Cruz al 41605305. O bien, puedes acudir directamente al Instituto Nacional de Psiquiatría al edificio de Servicios Clínicos, torre de Subespecialidades primer piso (Clínica de Adolescentes) o al Edificio de Neurociencias, primer piso (Laboratorio de Genética en Psiquiatría).

### Consentimiento y Firmas

He hablado con el personal de investigación y éstos han contestado cordialmente todas y cada una de mis preguntas o dudas en términos que he podido entender. Además, entiendo y se me ha expresado claramente, que en cualquier momento puedo volver a consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir respecto del estudio.

Por lo que luego de leer y entender este documento, estoy de acuerdo en proporcionar una muestra de enjuague bucal que contenga ADN (o en otras palabras, información genética) para este estudio y que tal muestra sea almacenada para uso futuro de la manera descrita en este documento. Sé que es mi elección el proporcionar una muestra para este estudio. Entiendo que no me serán entregados mis resultados del estudio genético, ya que sólo serán útiles para fine de la investigación. Recibiré una copia de este formato de consentimiento informado.

Nombre y Firma del Paciente.	Nombre y Firma del Padre o Tutor.
Nombre y Firma de Testigo 1.	Nombre y Firma de Testigo 2.
Nombre y Firma del Investigador que consintió.	Nombre y Firma del Investigador Principal.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_

Buen día. Les invitamos a participaren el estudio titulado **Variables clínicas y genéticas predictoras de respuesta al tratamiento farmacológico en adolescentes con TDAH**, que se desarrolla en la clínica de la adolescencia en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM)

¿De qué se trata el proyecto?

Existen diferentes formas de respuesta al tratamiento en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, en lo particular con lo que respecta al funcionamiento familiar, antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, los genes y los ritmos biológicos que se presentan en un ciclo de 24 horas. Existen diferencias (también llamadas variantes) en nuestros genes que pueden influir en la forma en que se presentan esos ritmos biológicos en los trastornos mentales. Estas diferencias en nuestros genes pueden ser distintas en cada población por eso es importante que existan estudios realizados con mexicanos. El objetivo de la investigación en la que participará nuestro hijo busca establecer si existe una asociación entre el funcionamiento familiar, antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, los genes y los ritmos biológicos con la respuesta al tratamiento.

¿De qué forma participará mi hijo (a)?

Además de la evaluación clínica de rutina en la clínica de adolescentes, la participación consistirá en una muestra de tu información genética obtenida por enjuague bucal. La muestra será entregada al departamento de genética del INPRF para que ellos realicen el estudio de los genes. Tras este procedimiento se le aplicaran una serie de cuestionarios al inicio y a los tres meses de tratamiento para evaluar la respuesta al tratamiento. La participación no tiene ningún costo para ustedes.

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

Ninguno, ya que los utensilios empleados para la toma serán nuevos y estériles y descartados de forma apropiada para que la salud e integridad física sea cuidada en todo momento y no representen peligro sanitario alguno.

¿Cómo se beneficiará mi hijo (a) de la participación?

El (la) participante no tendrá un beneficio directo. Sin embargo el hecho de donar una muestra para este estudio nos ayudará comprender más acerca de las causas de estos complejos trastornos/problemas como el que su hijo (a) presenta. En el futuro es posible que esta información beneficie a otras personas.

¿Qué sucederá con la muestra de sangre con información genética?

Si ustedes están de acuerdo la muestra será almacenada en un refrigerador en el departamento de genética del INPRF bajo la supervisión del Dr. Cruz Fuentes. Siendo almacenada bajo un código numérico y se mantendrá de forma estrictamente confidencial el archivo que especifica este código con tu nombre.

Ninguna otra persona que no esté ligada a estas investigaciones podrá hacer uso de este material y mucho menos acceso a la información

Es posible que en un futuro tu muestra, junto con la de muchos sujetos, sea utilizada para realizar otros estudios científicos. En el caso anterior, el comité de ética en investigación de este instituto, mismo que te protege durante este proyecto de investigación en conjunto con el investigador principal, revisará y en su caso aprobará todos los proyectos.

¿Cuáles son los derechos como participante?

Ustedes tienen derecho a participar de forma voluntaria. En el caso de que ustedes o su hijo no deseen participar esto de ninguna manera va a afectar negativamente el acceso y la calidad de la atención médica que vas a recibir.

Ustedes tienen derecho a, en el momento que lo requieran retirar el consentimiento para participar en el estudio. En dicho caso, la muestra que donará su hijo (a) para los análisis genéticos será destruida esa decisión no tendrá consecuencias negativas en el acceso y la calidad de la atención médica que van a recibir.

Ustedes tienen derecho a la confidencialidad por lo que se salvaguardará el anonimato los datos y muestras se les asignará un código numérico común de tal suerte que solo el investigador responsable tendrá acceso a esa información. Por lo anterior la identidad del (a) participante no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados

¿Podremos conocer los resultados del estudio genético?

Los resultados individuales del análisis genético no les serán proporcionados puesto que estos datos solo son útiles para la investigación correspondiente y no tiene significado clínico alguno hasta el momento.

¿A quién podemos llamar si tenemos preguntas o problemas o decidimos no participar una vez dada la muestra de sangre?

En ambos casos, pueden contactar a la Dra. Diana Patricia Guízar Sánchez investigadora principal del proyecto, al teléfono 41605305, al Dr. Carlos S. Cruz Fuentes responsable del estudio genético 41605074; así como al Dr. Francisco de la Peña Olvera y Dr. Lino Palacios Cruz al 41605305. O bien, pueden acudir directamente al Instituto Nacional de Psiquiatría al edificio de Servicios Clínicos, torre de Subespecialidades primer piso (Clínica de Adolescentes) o al Edificio de Neurociencias, primer piso (Laboratorio de Genética en Psiquiatría).

### Consentimiento y Firmas

Hemos hablado con el personal de investigación y éstos han contestado cordialmente todas y cada una de mis preguntas o dudas en términos que he podido entender. Además, entiendo y se me ha expresado claramente, que en cualquier momento puedo volver a consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir respecto del estudio.

Por lo que luego de leer y entender este documento, estoy de acuerdo en que mi hijo (a) proporcione una muestra de enjuague bucal que contenga ADN (o en otras palabras, información genética) para este estudio y que tal muestra sea

almacenada para uso futuro de la manera descrita en este documento. Sé que es mi elección el proporcionar el consentimiento para una muestra para este estudio. Entiendo que no me serán entregados mis resultados del estudio genético, ya que sólo serán útiles para fine de la investigación. Recibiré una copia de este formato de consentimiento informado.

Nombre y Firma del Paciente.	Nombre y Firma del Padre o Tutor.
Nombre y Firma de Testigo 1.	Nombre y Firma de Testigo 2.
Nombre y Firma del Investigador que consintió.	Nombre y Firma del Investigador Principal.